

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 02 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

Best Available Copy

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE

13 JAN 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0300318

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE  
PAR L'INPI

13 JAN. 2003

Vos références pour ce dossier BFF 02/0056  
(facultatif)

**1** NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX  
2, Place d'Estienne d'Orves  
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2** NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale*  
*ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de  
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

**3** TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux acides carboxyliques et dérivés pour le traitement et la prévention du diabète et des dyslipémies.

**4** DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**5** DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale ☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

572028033

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

37 rue Saint-Romain

Code postal et ville

69008 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

**13 JAN 2003**

LIEU

**75 INPI PARIS**

N° D'ENREGISTREMENT

**0300318**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

**6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)**

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

**CABINET LAVOIX**

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

Code postal et ville

Pays

**2 Place d'Estienne d'Orves**

**75441 PARIS CEDEX 09**

**FRANCE**

N° de téléphone (facultatif)

**01 53 20 14 20**

N° de télécopie (facultatif)

**01 48 74 54 56**

Adresse électronique (facultatif)

**brevets@cabinet-lavoix.com**

**7 INVENTEUR (S)**

**Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒  
☐

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

**Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt**  
☐ Oui  
☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**  
☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)  
☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG ☐

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES  
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de  
séquences sur support papier avec le  
support électronique de données est jointe

☐  
☐

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

Ph. BLOT  
n° 98-0404

*Philippe Blot*

**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**

*M. Fournier*

La présente invention se rapporte à des dérivés d'acides carboxyliques utilisables dans le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète, à des compositions pharmaceutiques les contenant et à des procédés permettant la préparation de ces composés.

5 L'invention concerne également l'utilisation de ces composés pour l'élaboration de médicaments destinés au traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète.

La maladie cardiovasculaire demeure dans la plupart des pays une des principales maladies et la principale cause de mortalité. Environ un tiers des  
10 hommes développent une maladie cardiovasculaire majeure avant l'âge de 60 ans, les femmes présentant un risque inférieur (rapport de 1 à 10). Avec la vieillesse (après 65 ans, les femmes deviennent aussi vulnérables aux maladies cardiovasculaires que les hommes), cette maladie prend encore de l'ampleur. Les maladies vasculaires comme la maladie coronaire, l'accident vasculaire  
15 cérébral, la resténose et la maladie vasculaire périphérique, demeurent la première cause de mortalité et de handicap à travers le monde.

Tandis que le régime alimentaire et le style de vie peuvent accélérer le développement de maladies cardiovasculaires, une prédisposition génétique conduisant à des dyslipidémies est un facteur significatif dans les accidents  
20 cardiovasculaires et les décès.

Le développement de l'athérosclérose semble être relié principalement à la dyslipidémie qui signifie des niveaux anormaux de lipoprotéines dans le plasma sanguin. Cette dysfonction est particulièrement évidente dans la maladie coronaire, le diabète et l'obésité.

25 Le concept destiné à expliquer le développement de l'athérosclérose a été principalement orienté sur le métabolisme du cholestérol et sur le métabolisme des triglycérides.

Cependant, depuis les travaux de Randle et al. (Lancet, 1963, 785-789), il a été proposé un concept original : un cycle glucose-acide gras ou cycle de  
30 Randle qui décrit la régulation de l'équilibre entre le métabolisme des lipides en termes de triglycérides et de cholestérol, et l'oxydation du glucose. Suivant ce concept, les inventeurs ont développé un programme original ayant pour but de

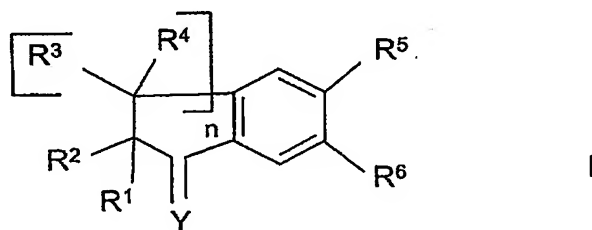


trouver de nouveaux composés agissant simultanément sur les métabolismes des lipides et du glucose.

Les fibrates sont des agents thérapeutiques bien connus avec un mécanisme d'action via les "Peroxisome Proliferator Activated Receptors". Ces récepteurs sont les principaux régulateurs du métabolisme des lipides dans le foie (isoforme PPAR $\alpha$ ). Dans les dix dernières années, les thiazolidinediones ont été décrites en tant que puissants agents hypoglycémiant chez l'animal et chez l'homme. Il a été reporté que les thiazolidinediones sont des activateurs sélectifs puissants d'une autre isoforme des PPARs : les PPAR $\gamma$  (Lehmann et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-12956).

Les inventeurs ont découvert une nouvelle classe de composés qui sont des activateurs puissants des isoformes PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ . Du fait de cette activité, ces composés présentent un effet hypolipidémiant et hypoglycémiant important.

Les composés de l'invention ont pour formule :



dans laquelle :

n est un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ;

Y représente O ; N-OR<sup>9</sup> où R<sup>9</sup> représente H ou un groupe aliphatique hydrocarboné saturé ; CR<sup>10</sup> R<sup>11</sup> où R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup>, identiques ou différents, représentent H ou un groupe hydrocarboné saturé aliphatique ;

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentent H ou une chaîne hydrocarbonée saturée aliphatique ; ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée, éventuellement substituée ;

les radicaux R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, identiques ou différents, prennent l'une quelconque des significations données ci-dessus pour R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, ou bien

$R^1$  et le groupe  $R^4$  porté par le carbone en alpha de  $CR^1R^2$  ne représentent rien et une double liaison relie le carbone  $CR^1R^2$  au carbone  $CR^3R^4$  situé en alpha ; ou bien

l'un des radicaux  $R^1$  et  $R^2$  forme avec l'un des radicaux  $R^3$  et  $R^4$  une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée telle qu'alkylène ou alcénylène, éventuellement substituée ;

l'un de  $R^5$  et  $R^6$  représente W, l'autre représente Z qui est choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué ; un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ; un radical -alk-Cy ou alk représente une chaîne alkylène et Cy représente un radical hétérocyclique ou carbocyclique, saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ;

W représente  $-XL-CO_2R^7$  ;  $-X-L-Tét.$  où X et L sont tels que définis ci-dessous et Tét. représente tétrazole éventuellement substitué ;

$R^7$  représente H, un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ou insaturé ; un groupe carbocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ;

X représente O ;  $NR^8$  où  $R^8$  représente H ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ; un groupe  $-CO-R'$  ou  $-SO_2-R'$  dans lequel  $R'$  prend l'une quelconque des significations données ci-dessus pour  $R^7$  à l'exception de H ; ou un groupe carbocyclique aromatique éventuellement substitué ;

$S(O)_m$  où m est choisi parmi 0, 1 et 2 ;

L représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée, éventuellement substituée et/ou éventuellement interrompue par arylène éventuellement substitué ; et leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

Parmi les dérivés des composés de formule I sont visés en particulier les

sels.

Des exemples de sels sont les sels pharmaceutiquement acceptables formés avec une base organique ou minérale ou bien avec un acide organique ou minéral pharmaceutiquement acceptable.

A titre d'exemple de sels avec des bases organiques ou minérales, on peut citer les sels formés avec des métaux et notamment des métaux alcalins, alcalino-terreux et de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, l'aluminium), ou avec des bases comme l'ammoniac ou des amines secondaires ou tertiaires (telles que le diéthylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine) ou avec des acides aminés basiques, ou avec des osamines (telles que la méglumine) ou avec des amino alcools (tels que le 3-amino-butanol et le 2-aminoéthanol).

Les sels avec des acides organiques ou minéraux sont par exemple les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, hydrogénosulfate, dihydrogénophosphate, citrate, maléate, fumarate, 2-naphtalènesulfonate et paratoluène sulfonate.

L'invention couvre également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide mandélique ou l'acide camphosulfonique. Mais un sous-groupe préféré de sels est constitué des sels des composés de formule I avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables.

La formule I englobe en outre tous les types d'isomères géométriques et de stéréoisomères des composés de formule I.

Ainsi, l'invention vise également les formes optiquement actives (stéréoisomères), les énantiomères, racémates, diastéréoisomères et les hydrates et solvates de ces composés. Le terme solvate est alors défini comme couvrant les adduits des composés avec des molécules de solvant inerte formés en raison de leurs forces d'attraction mutuelles. De tels solvates peuvent être, par exemple, des mono- ou dihydrates ou des alcoolates.

Le terme « dérivé pharmaceutiquement acceptable » englobe par exemple les sels des composés de l'invention et les composés aussi désignés comme « prodrugs ». Le terme « dérivé de prodrug » est défini comme étant les composés de formule I modifiés avec, par exemple, des groupes alkyle ou acyle,

sucre ou oligopeptide, lesquels sont rapidement clivés dans l'organisme pour former les composés actifs selon l'invention. Ils englobent également les dérivés de polymères biodégradables des composés selon l'invention.

L'invention se rapporte également les mélanges des composés de formule I selon l'invention, par exemple les mélanges de deux diastéréoisomères dans des rapport tels que 1 :1, 1 :2, 1 :3, 1 :4, 1 :5, 1 :10, 1 :100 ou encore 1 :1000. Il s'agit de préférence de mélange de composés stéréoisomère.

Par groupe hydrocarboné aliphatique, on entend un groupe hydrocarboné à chaîne linéaire ou ramifiée, comprenant préféralement de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple de 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples de groupes aliphatiques hydrocarbonés saturés sont les radicaux alkyle tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, decyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

Lorsque le groupe aliphatique hydrocarboné est insaturé, il peut comprendre 1 ou 2 insaturations. Les insaturations sont soit de type éthylénique, soit acétylénique. Les chaînes insaturées présentent au moins deux atomes de carbone.

Les groupes alcényle et alcynyle sont des exemples de groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés.

Des exemples de groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés de type alcényle sont allyle, vinyle ou  $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$ .

Des exemples de groupes alcynyle sont  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C} \equiv \text{C} - \text{R}$ , n étant un entier compris entre 0 et 10 et R représentant  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ , où m est un entier compris entre 0 et 10 ou bien R représente H.

Par chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée, on entend un radical bivalent dérivé d'un groupe hydrocarboné aliphatique saturé,

respectivement insaturé tel que défini ci-dessus par remplacement d'un atome d'hydrogène par une liaison.

Les chaînes hydrocarbonées aliphatiques saturées sont désignées alkylène lorsqu'elles ne contiennent aucune double liaison.

5 Les chaînes hydrocarbonées aliphatiques insaturées sont désignées alcénylène lorsqu'elles contiennent une ou plusieurs insaturations de type éthylénique.

Dans le cadre de l'invention, l'expression radical cyclique (carbocyclique ou hétérocyclique) saturé, insaturé et/ou aromatique signifie qu'un même radical  
10 peut comprendre une partie saturée et/ou une partie insaturée et/ou une partie aromatique.

Les radicaux carbocycliques et hétérocycliques englobent les radicaux mono- et polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, bi- ou tricycliques. Dans le cas des radicaux polycycliques, il doit être  
15 entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux atomes de carbone en commun. De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

Les groupes hétérocycliques comprennent des hétéroatomes généralement choisis parmi O, N et S, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et N).  
20

De préférence, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3.

Des exemples de groupes hétérocycliques monocycliques aromatiques sont les hétéroaryles monocycliques de 5 à 7 sommets, tels que la pyridine, le  
25 furanne, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, le pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole.

Des exemples de groupes hétérocycliques monocycliques insaturés sont les dérivés insaturés des hétérocycliques monocycliques aromatiques et saturés  
30 mentionnés ci-dessus.

Des exemples d'hétérocycles insaturés à 7 chaînons sont les trithia-triazépines et trithiadiazépines. Des exemples d'hétérocycles mono-cycliques

saturés de 5 à 7 sommets sont notamment le tétrahydrofuranne, le dioxolane, l'imidazolidine, la pyrazolidine, la pipéridine, le dioxanne, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la pipérazine, le trithiane, l'oxépine, l'azépine.

Des exemples de groupes hétérocycliques bicycliques aromatiques dans  
 5 lesquels chaque monocycle présente de 5 à 7 sommets sont les groupes indolizine, indole, isoindole, benzofuranne, benzopyranne, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazine (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolo-  
 10 pyrimidine et ptéridine.

Les dérivés saturés et insaturés de ces groupes sont des exemples de groupes hétérocycliques bicycliques saturés, respectivement insaturés.

Des exemples de groupes hétérocycliques tricycliques aromatiques sont ceux constitués de monocycles de 5 à 7 sommets tels que l'acridine ou le  
 15 carbazole. Les dérivés saturés et insaturés de ces groupes sont des exemples de groupes hétérocycliques tricycliques saturés, respectivement insaturés.

Les radicaux carbocycliques aromatiques sont de préférence en  $C_6$ - $C_{18}$ .

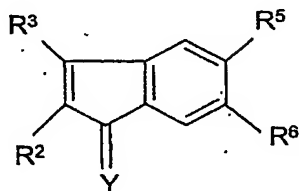
Parmi ceux-ci, on peut citer notamment les radicaux phényle, naphthyle, anthryle ou phénanthryle.

20 Les radicaux arylène sont les radicaux divalents dérivés des groupes  $C_6$ - $C_{18}$  aryle correspondants par remplacement d'un atome d'hydrogène par une liaison. Phénylène est le groupe arylène préféré.

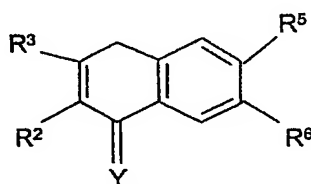
Des radicaux carbocycliques saturés sont notamment les radicaux cycloalkyle, de préférence  $C_3$ - $C_{18}$  cycloalkyle, mieux encore  $C_3$ - $C_{10}$  tels que  
 25 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

Les groupes carbocycliques insaturés comprennent une ou plusieurs, de préférence 1 à 3, doubles liaisons éthyléniques et sont généralement constitués de 6 à 18, mieux encore de 6 à 10 atomes de carbone. Des exemples en sont les  
 30 radicaux cycloalcényle, et notamment cyclohexényle.

Certains des composés de l'invention portent une double liaison entre le carbone  $CR^1R^2$  et le carbone  $CR^3R^4$  en alpha de  $CR^1R^2$ . Ainsi, lorsque  $n = 1$ , les



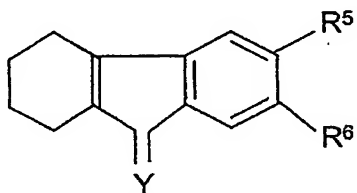
composés en question ont pour formule :



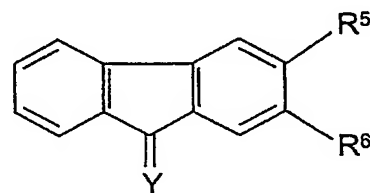
Lorsque  $n = 2$ , les composés en question ont pour formule :

5

Lorsque l'un de  $R^1$  ou  $R^2$  forme avec l'un de  $R^3$  ou  $R^4$  une chaîne hydrocarbonée saturée, on préfère que les groupes  $R^1$  (ou  $R^2$ ) et  $R^3$  (ou  $R^4$ ) soient sur deux carbones adjacents. Le composé résultant a par exemple pour formule :



ou



10

Lorsque  $L$  est une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée éventuellement substituée, interrompue par arylène, éventuellement substitué,  $L$  peut représenter :

♦ -aa - AA-

♦ -AA - aa-

15

♦ -aa<sub>1</sub> - AA - aa<sub>2</sub>- ; ou

♦ -AA<sub>1</sub> - aa - AA<sub>2</sub>-

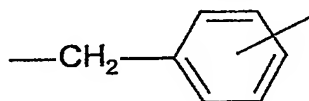
dans lesquels aa, aa<sub>1</sub>, aa<sub>2</sub> représentent indépendamment une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, éventuellement substituée ; AA, AA<sub>1</sub> et AA<sub>2</sub> représentent indépendamment arylène, éventuellement substitué.

De manière préférée,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  représentent H ou alkyle, par exemple méthyle.

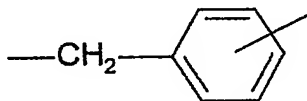
Avantageusement, n représente 1 ou 2.

Des significations préférées de  $R^7$  sont H et alkyle, de préférence éthyle ou méthyle.

De manière préférée, L représente alkylène, alcénylène,  $-\text{alk}^\circ-\text{Ar}^\circ-$  où  $\text{alk}^\circ$  représente alkylène et  $\text{Ar}^\circ$  représente phénylène, tel que :



Un sous-groupe préféré de composés de l'invention est constitué des composés pour lesquels L représente alkylène en  $C_1-C_4$ , tel que propylène, méthylène ;  $-\text{aa}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  où  $-\text{aa}_3-$  ne représente rien ou bien représente un radical alkylène en  $C_1-C_4$  ;  $-\text{aa}_4-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-$  où  $-\text{aa}_4$  est tel que défini pour  $-\text{aa}_3-$ ,



ou  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ .

Avantageusement, Z représente alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; alcényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; alcynyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; hétéroaryle mono- ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;  $-\text{alk}^1-\text{Cy}^1-$  où  $\text{alk}^1$  représente alkylène, de préférence  $-\text{CH}_2-$  et  $\text{Cy}^1$  représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T, ou bien  $\text{Cy}^1$  représente cycloalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; T représentant cyano, alkyle éventuellement halogéné tel que alkyle perhalogéné, alcoxy éventuellement halogéné ou un atome d'halogène.

Un sous-groupe de composés préféré est constitué des composés définis ci-dessus pour lesquels Z représente alkyle éventuellement substitué par cyano ; phényle éventuellement substitué par alkyle éventuellement halogéné (tel que



trifluorométhyle) ou par alcoxy éventuellement halogéné ; phénylalkyle où phényle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, alkyle ou alcoxy ; hétéroaryle mono- ou bicyclique éventuellement halogéné (tel que trifluorométhyle) ou par alcoxy éventuellement halogéné ; alcynyle ; ou cycloalkylalkyle.

5 De manière plus particulièrement préférée, Z représente alkyle en  $C_1-C_{12}$  ; cyanoalkyle en  $C_2-C_{13}$  ; phényle substitué par un ou plusieurs halogène(s), alkyle éventuellement halogéné ou alcoxy ; hétéroaryle substitué par un ou plusieurs halogène(s), alkyle éventuellement halogéné ou alcoxy ; benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle ou alcoxy ;  
 10 norbornyle ;  $-(CH_2)_m-C\equiv C-P^\circ$  où m est un entier compris entre 0 et 3 et  $P^\circ$  représente alkyle en  $C_1-C_6$  ; cyclohexylméthyle.

Un autre sous-groupe de composés préférés est celui constitué des composés de formule I dans laquelle  $n = 1$  ;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  représentent un atome d'hydrogène ; Y représente O ;  $R^5$  représente  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;  $(C_2-$   
 15  $C_{10})$ alcynyle ;  $-alk^1-Cy^1$  où  $alk^1$  représente  $(C_1-C_3)$ alkylène et  $Cy^1$  représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T où T est tel que défini ci-dessus ;  $R^6$  représente W dans lequel X représente O ou NH ; et L représente  $(C_1-C_3)$ alkylène.

Parmi ces composés, on préfère notamment :

20 → ceux pour lesquels X représente NH ; et  $R^5$  représente  $(C_1-C_{10})$  alkyle ;  
 → ceux pour lesquels X représente O ;  $R^5$  représente  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;  $(C_2-C_{10})$ alcynyle ; ou  $-alk^1-Cy^1$  dans lequel  $alk^1$  représente  $(C_1-C_3)$  alkylène et  $Cy^1$  représente phényle.

Le tableau  $\alpha$  ci-dessous regroupe 12 sous-groupes préférés de l'invention  
 25 suivant les valeurs de n et de Y.

TABLEAU  $\alpha$ 

| Y \ n                            | 1  | 2  | 3  |
|----------------------------------|----|----|----|
| O                                | 1  | 2  | 3  |
| -N-OH                            | 4  | 5  | 6  |
| -N-O-alkyle                      | 7  | 8  | 9  |
| CR <sup>10</sup> R <sup>11</sup> | 10 | 11 | 12 |

Le tableau  $\beta$  ci-dessous définit par ailleurs les sous-groupes préférés 13 à 40 de l'invention suivant les valeurs de X et de R<sup>7</sup> lorsque, dans la formule I, W représente -X-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

TABLEAU  $\beta$ 

| R <sup>7</sup> \ X       | O  | NH | N-alkyle | NCOR' | NSO <sub>2</sub> R' | N-groupe carbo-cyclique | -S(O) <sub>m</sub> |
|--------------------------|----|----|----------|-------|---------------------|-------------------------|--------------------|
| H                        | 13 | 14 | 15       | 16    | 17                  | 18                      | 19                 |
| hydrocarboné aliphatique | 20 | 21 | 22       | 23    | 24                  | 25                      | 26                 |
| carbocyclique            | 27 | 28 | 29       | 30    | 31                  | 32                      | 33                 |
| hétérocyclique           | 34 | 35 | 36       | 37    | 38                  | 39                      | 40                 |

Le tableau  $\gamma$  regroupe les sous-groupes préférés 41 à 47 de composés de formule I pour lesquels W représente -X-L-Tét, suivant les valeurs de X.

TABLEAU  $\gamma$ 

| X                         | O  | NH | N-alkyle | NCOR' | NSO <sub>2</sub> R' | N-groupe carbo-cyclique | -S(O) <sub>m</sub> |
|---------------------------|----|----|----------|-------|---------------------|-------------------------|--------------------|
| N° du sous-groupe préféré | 41 | 42 | 43       | 44    | 45                  | 46                      | 47                 |

La matrice  $\delta$  suivante définit par ailleurs des sous-groupes préférés issus des sous-groupes 1 à 47 précédemment définis. Plus précisément, les éléments

de cette matrice qui représentent chacun des sous-groupes préférés de l'invention sont définis sous la forme de couple, chaque membre du couple indiquant l'origine du sous-groupe et définissant par là même n, Y et W.

$$\delta \begin{pmatrix} (1,13) & (1,14) & \dots & (1, i) & \dots & (1,47) \\ (2,13) & (2,14) & \dots & (2, i) & \dots & (2,47) \\ (3,13) & (3,14) & \dots & (3, i) & \dots & (3,47) \\ (4,13) & (4,14) & \dots & (4, i) & \dots & (4,47) \\ (5,13) & (5,14) & \dots & (5, i) & \dots & (5,47) \\ (6,13) & (6,14) & \dots & (6, i) & \dots & (6,47) \\ (7,13) & (7,14) & \dots & (7, i) & \dots & (7,47) \\ (8,13) & (8,14) & \dots & (8, i) & \dots & (8,47) \\ (9,13) & (9,14) & \dots & (9, i) & \dots & (9,47) \\ (10,13) & (10,14) & \dots & (10, i) & \dots & (10,47) \\ (11,13) & (11,14) & \dots & (11, i) & \dots & (11,47) \\ (12,13) & (12,14) & \dots & (12, i) & \dots & (12,47) \end{pmatrix}$$

5

où i représente l'un des sous-groupes 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 46 et 47 définis au tableau  $\beta$  et  $\gamma$ .

10

La matrice  $\varepsilon$  définie ci-dessous regroupe en outre des sous-groupes supplémentaires issus des sous-groupes (1,13) à (12,47) définis à la matrice  $\delta$  et caractérisés en outre par la signification que prend Z. Ces sous-groupes sont désignés par les trinômes (l, i, k) où (l, i) définit le sous-groupe dont dérive le sous-groupe (l, i, k), (l, i) étant un sous-groupe de la matrice  $\delta$  et k, qui représente a, b ou c, définit la signification prise par Z dans le sous-groupe (l, i, k), étant

entendu que :

15

- a représente un groupe hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé ;
- b représente un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ; et
- c représente alk-Cy où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus.

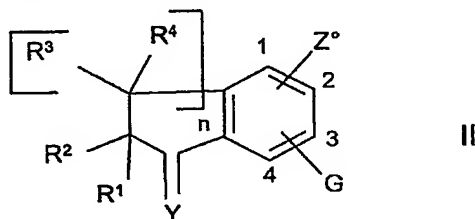
20

$$\varepsilon \left( \begin{array}{cccc} \begin{pmatrix} 1,13,a \\ 1,13,b \\ 1,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1,14,a \\ 1,14,b \\ 1,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 1,i,a \\ 1,i,b \\ 1,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 1,47,a \\ 1,47,b \\ 1,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 2,13,a \\ 2,13,b \\ 2,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 2,14,a \\ 2,14,b \\ 2,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 2,i,a \\ 2,i,b \\ 2,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 2,47,a \\ 2,47,b \\ 2,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 3,13,a \\ 3,13,b \\ 3,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 3,14,a \\ 3,14,b \\ 3,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 3,i,a \\ 3,i,b \\ 3,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 3,47,a \\ 3,47,b \\ 3,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 4,13,a \\ 4,13,b \\ 4,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 4,14,a \\ 4,14,b \\ 4,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 4,i,a \\ 4,i,b \\ 4,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 4,47,a \\ 4,47,b \\ 4,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 5,13,a \\ 5,13,b \\ 5,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 5,14,a \\ 5,14,b \\ 5,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 5,i,a \\ 5,i,b \\ 5,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 5,47,a \\ 5,47,b \\ 5,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 6,13,a \\ 6,13,b \\ 6,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 6,14,a \\ 6,14,b \\ 6,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 6,i,a \\ 6,i,b \\ 6,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 6,47,a \\ 6,47,b \\ 6,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 7,13,a \\ 7,13,b \\ 7,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 7,14,a \\ 7,14,b \\ 7,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 7,i,a \\ 7,i,b \\ 7,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 7,47,a \\ 7,47,b \\ 7,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 8,13,a \\ 8,13,b \\ 8,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 8,14,a \\ 8,14,b \\ 8,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 8,i,a \\ 8,i,b \\ 8,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 8,47,a \\ 8,47,b \\ 8,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 9,13,a \\ 9,13,b \\ 9,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 9,14,a \\ 9,14,b \\ 9,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 9,i,a \\ 9,i,b \\ 9,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 9,47,a \\ 9,47,b \\ 9,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 10,13,a \\ 10,13,b \\ 10,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 10,14,a \\ 10,14,b \\ 10,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 10,i,a \\ 10,i,b \\ 10,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 10,47,a \\ 10,47,b \\ 10,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 11,13,a \\ 11,13,b \\ 11,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 11,14,a \\ 11,14,b \\ 11,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 11,i,a \\ 11,i,b \\ 11,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 11,47,a \\ 11,47,b \\ 11,47,c \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 12,13,a \\ 12,13,b \\ 12,13,c \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 12,14,a \\ 12,14,b \\ 12,14,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 12,i,a \\ 12,i,b \\ 12,i,c \end{pmatrix} & \dots & \begin{pmatrix} 12,47,a \\ 12,47,b \\ 12,47,c \end{pmatrix} \end{array} \right)$$

étant entendu que i est tel que défini ci-dessus.

Parmi les sous-groupes préférés de la matrice  $\epsilon$ , on distingue les composés pour lesquels  $R^5 = W$  de ceux pour lesquels  $R^6 = W$ .

5 Les composés de formule I peuvent être préparés par mise en œuvre d'un procédé comprenant la réaction d'un composé de formule II :



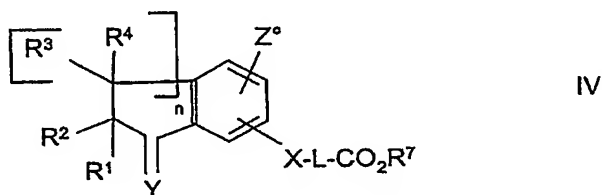
dans laquelle

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$  et  $Y$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I,  $G$  représente  $-XH$  où  $X$  est  $S$  ou  $O$ ;  $NHCOCF_3$  ou  $NHR^8$ ,  $R^8$  étant tel que défini ci-dessus pour la formule I, et  $Z^\circ$  est un radical précurseur de  $Z$  ou bien  $Z^\circ$  représente  $Z$ ,  $Z$  étant tel que défini ci-dessus pour la formule I,  $Z^\circ$  et  $G$  étant situés en positions 2 et 3 du noyau phényle ;  
avec un composé de formule III :



dans laquelle  $R^7$  et  $L$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I et  $Gp$  représente un groupe partant, en présence d'une base.

L'expression " $Z^\circ$  et  $G$  sont situés en positions 2 ou 3 du noyau phényle" signifie que l'un de  $Z^\circ$  et  $G$  est en position 2 et l'autre en position 3. Plus  
20 généralement, lorsque deux substituants sont en positions 2 et 3, cela signifie que l'un des substituants est en position 2 et l'autre en position 3.



La réaction de II sur III conduit à la formation d'un composé de formule IV :

Gp peut représenter par exemple un atome d'halogène, de préférence le brome, un groupe alkylsulfonyloxy éventuellement halogéné ou un groupe arylsulfonyloxy éventuellement substitué par alkyle (tel que méthyloxy,  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-O-}$ , p-tolylsulfonyloxy).

Lorsque  $\text{Z}^\circ$  représente un précurseur de Z, dans la formule II, celui-ci est de préférence un atome d'halogène tel que I ou Br ou le groupement  $\text{-OSO}_2\text{CF}_3$ .

Des exemples de bases sont les bases minérales telles que  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ou  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou bien une base organique du type d'un alcoolate de métal alcalin tel que l'éthylate de sodium ou de potassium ou le méthylate de sodium ou de potassium.

Une quantité stœchiométrique de base (par rapport à la quantité de composé III) suffit généralement.

Lorsque  $\text{R}^7$  est différent d'un atome d'hydrogène, le rapport molaire de la base au composé III varie préférentiellement entre 1 et 5, mieux encore entre 1 et 3, par exemple entre 1 et 2.

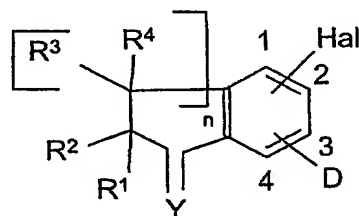
Lorsque  $\text{R}^7$  est un atome d'hydrogène, on peut opérer en présence d'un large excès de base.

Le solvant réactionnel est de préférence un solvant miscible à l'eau, polaire tel que l'acétone ou un alcool inférieur en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , par exemple l'éthanol ou le diméthylformamide.

La température réactionnelle est préférentiellement maintenue entre  $35^\circ\text{C}$  et  $150^\circ\text{C}$ , par exemple entre 40 et  $100^\circ\text{C}$ .

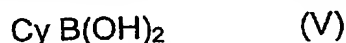
Le rapport molaire du composé de formule III au composé de formule II varie entre 1 et 20 équivalents, de préférence entre 1 et 5 équivalents.

Les composés de formule I dans lesquels Z représente Cy où Cy désigne un groupe aryle ou hétéroaryle peuvent être obtenus par réaction des composés de formule IV dans lesquels  $\text{Z}^\circ$  représente Hal, de formule IVa :



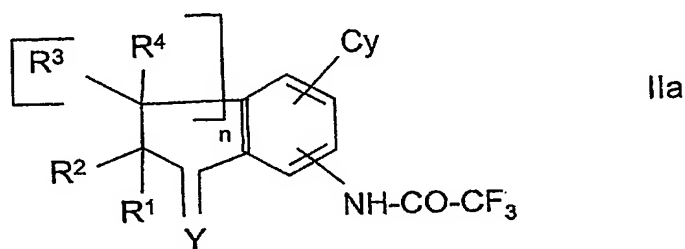
IVa

dans laquelle D représente  $-\text{NHCOCF}_3$  ou  $-\text{X-L-CO}_2\text{R}^7$ , et L,  $\text{R}^7$ , Y, X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  et n sont tels que définis pour la formule I, et Hal représente un atome d'halogène, tel que Br ou I, -Hal et D étant situés en position 2 ou 3 du noyau phényle, avec un acide arylboronique ou hétéroarylboronique de formule V :



dans laquelle le groupe Cy porte éventuellement un ou plusieurs substituants, et par exemple un ou plusieurs substituants T tels que définis ci-dessus, en présence d'un complexe du palladium 0 et d'une base organique ou minérale.

Lorsque D représente  $-\text{NHCOCF}_3$ , le produit résultant directement de cette réaction a pour formule IIa :



dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , n et le groupe Cy sont tels que définis ci-dessus, et doit être transformé en composé de formule I, par exemple par mise en œuvre du procédé décrit ci-dessus.

Comme complexe du palladium 0, on utilisera plus particulièrement le tétrakis(triphénylphosphine)palladium.

Comme base minérale, on citera par exemple  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  ou  $\text{KOH}$ .

Comme exemple de base organique, on peut mentionner, les alcoolates de métal alcalin, tel que le méthylate ou l'éthylate de sodium.

La réaction est de préférence mise en œuvre dans un hydrocarbure aromatique tel que le toluène, un xylène ou le benzène ; un hydrocarbure aliphatique tel que l'heptane ou l'hexane ; un hydrocarbure aromatique halogéné ; un alcool inférieur en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  tel que l'éthanol ou le méthanol ; un éther cyclique tel que le tétrahydrofuranne ; ou un amide tel que le diméthylformamide.

De façon avantageuse, la température réactionnelle est maintenue entre 80 et 150°C, par exemple entre 90 et 120°C.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport molaire du composé V au composé IVa est compris entre 1 et 20, de préférence entre 1 et 15.

Habituellement, une quantité catalytique du complexe du palladium 0 suffit. A titre d'exemple, le rapport molaire du composé IVa au complexe du palladium varie entre 10 et 1000.

La base est présente dans le milieu réactionnel à raison de 1 à 5 équivalents, de préférence 2 à 4 équivalents, par rapport à la quantité de composé IVa de départ.

Les composés de formule I dans lesquels Z représente  $-\text{CH}_2-\pi$  où  $\pi$  représente alkyle, alcényle, alcynyle ou  $\text{Cy}^1$ ,  $\text{Cy}^1$  étant tel que défini ci-dessus pour Cy dans la formule I, ou bien encore  $-\text{alk}^2-\text{Cy}^1$ ,  $\text{alk}^2$  représentant alkylène et  $\text{Cy}^1$  étant tel que défini ci-dessus peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule IVa tel que défini ci-dessus avec un composé de formule VII



dans laquelle  $\pi$  est tel que défini ci-dessus, en présence d'un complexe du palladium tel que le bis(triphénylphosphine)dichloropalladium.

La réaction est avantageusement mise en œuvre dans un solvant aprotique polaire tel que par exemple le diméthylformamide.

De façon préférée, le rapport molaire du composé VII au composé IVa varie entre 1 et 5, de préférence entre 1 et 4.

La température réactionnelle est de préférence comprise entre 15 et 50°C.

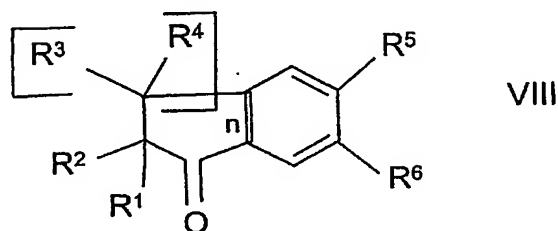
Le solvant réactionnel est de préférence un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide (DMF); un éther tel que le dioxanne, le tétrahydrofuranne (THF), l'éther diéthylique, le diméthoxyéthane; ou un de leurs mélanges, un mélange DMF/THF étant préféré.

Le complexe du palladium est utilisé en quantité catalytique, de préférence à raison de 0,01 à 0,1 équivalent par rapport à la quantité du composé VII mise en jeu.



Les composés de formule I dans laquelle Y représente N-OH peuvent être préparés à partir des composés de formule I correspondants dans lesquels Y représente O par action d'hydroxylamine.

De façon conventionnelle, on fait réagir un composé de formule VIII :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I avec un sel d'hydroxylamine en présence d'un sel de métal alcalin.

La température réactionnelle est de préférence comprise entre 50 et 120°C, par exemple entre 70 et 90°C.

A titre de sel d'hydroxylamine, on peut citer le chlorhydrate ou le bromhydrate.

A titre de sel de métal alcalin, on peut mentionner l'acétate de sodium.

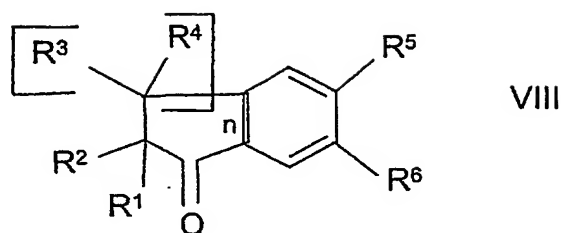
Habituellement, le rapport molaire du sel d'hydroxylamine au composé de formule VIII varie entre 1 et 3, mieux encore entre 1 et 2.

La quantité d'acétate de sodium varie préféablement entre 1 et 5 équivalents molaires, mieux encore entre 2 et 3 par rapport à la quantité de composé VIII mise en jeu.

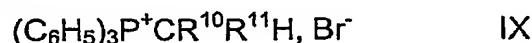
Le solvant utilisable est par exemple un alcool inférieur en  $C_1$ - $C_4$ , tel que l'éthanol.

Les composés de formule I dans laquelle Y représente  $CR^{10}R^{11}$  où  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont tels que définis ci-dessus peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule I dans lesquels Y représente O.

Pour ce faire, on fait réagir un composé de formule VIII :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule IX :



5 dans lequel  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base.

Selon un mode de réalisation préféré, la base est un hydrure de métal alcalin, tel que NaH.

Cette réaction est avantageusement mise en œuvre dans un solvant aprotique polaire tel qu'un éther du type du tétrahydrofuranne, du dioxanne, d'un  
10 éther diéthylique ; le diméthylsulfoxyde ; ou un amide tel que l'acétamide ou le diméthylformamide. De préférence, le solvant est un mélange de tétrahydrofuranne et de diméthylsulfoxyde.

La température réactionnelle varie entre  $-10$  et  $+15^\circ C$ , par exemple entre  $0$  et  $10^\circ C$ .

15 Le rapport molaire du composé IX au composé VIII est préférablement compris entre 1 et 5, par exemple entre 1 et 3, de préférence entre 1 et 2.

Les composés de formule I dans lesquels  $R^7$  représente H sont facilement obtenus à partir de composés correspondants de formule I dans lesquels  $R^7$  représente alkyle.

20 Cette réaction peut être réalisée par saponification d'un composé de formule I dans lequel  $R^7$  représente alkyle, de préférence méthyle ou éthyle, à l'aide d'une base minérale forte telle que NaOH ou KOH.

Cette réaction est de préférence mise en œuvre dans un solvant miscible à l'eau, par exemple un alcool inférieur en  $C_1-C_4$ , tel que méthanol ou l'éthanol,  
25 en mélange avec de l'eau.

De préférence, la base est utilisée à raison de 1 à 5 équivalents par rapport à la quantité de l'ester de formule I mise en jeu.

Pour la préparation de composés de formule I dans lesquels  $R^1$  et/ou  $R^2$  représente alkyle, on pourra faire réagir, de façon connue en soi, le composé correspondant de formule I dans lequel  $R^1$  et  $R^2$  représentent H avec un agent alkylant.

5 Comme exemple d'agent alkylant, on pourra utiliser un iodure d'alkyle tel que l'iodure de méthyle, tout en opérant en présence d'un hydrure, tel que l'hydrure de sodium.

Le solvant est de préférence un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide.

10 A titre d'illustration, le rapport molaire de l'iodure d'alkyle au composé de formule I de départ dans lequel  $R^1$  et  $R^2$  sont un atome d'hydrogène varie entre 1 et 10, de préférence entre 3 et 8.

La quantité de base devant être utilisée varie préférentiellement entre 1 et 8 équivalents par rapport au composé de formule I de départ.

15 Cette base est avantageusement un hydrure de métal alcalin, tel que l'hydrure de sodium.

Cette réaction est habituellement mise en œuvre à une température entre  $0^\circ$  et  $100^\circ\text{C}$ , par exemple entre  $20$  et  $60^\circ\text{C}$ .

20 Cette étape d'alkylation peut être réalisée de façon analogue à partir d'un composé intermédiaire, en cours de synthèse du composé de formule I.

Les composés de formule I dans lesquels Z représente un radical hydrocarboné aliphatique saturé peuvent être obtenus à partir des composés correspondants de formule I dans lesquels Z représente un radical hydrocarboné aliphatique insaturé par simple hydrogénation catalytique sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur du type palladium sur charbon.

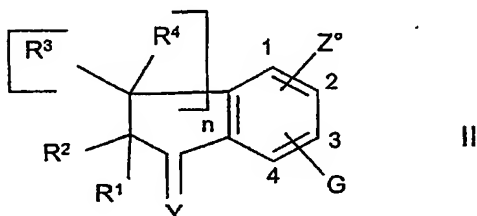
25 A titre d'exemple, un composé de formule I dans lequel Z est un radical hydrocarboné aliphatique comportant une triple liaison ou une double liaison peut être transformé par hydrogénation catalytique en composé correspondant de formule I dans lesquels Z est un radical hydrocarboné saturé.

30 Des conditions réactionnelles typiques sont :

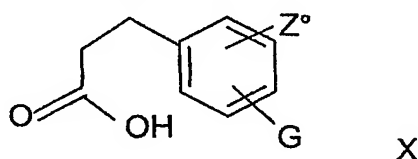
- une pression en  $\text{H}_2$  de 1,5 à 5 bars ;
- un catalyseur : Palladium sur charbon de 5 à 10% ;

- un solvant de type alcanol inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tel que l'éthanol ;
- une température réactionnelle comprise entre 15 et 60°C.

Les composés de formule II :



dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Z°, n et G sont tels que définis ci-dessus, Y représente O et n représente 1, peuvent être préparés par cyclisation des composés correspondants de formule X ;



- 10 dans laquelle Z° et G sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un acide, à une température comprise entre 40 et 180°, voire entre 50 et 150°C, de préférence entre 70 et 130°C.

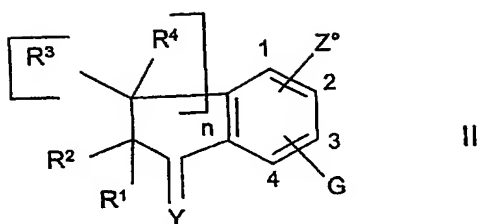
Un acide approprié est l'acide polyphosphorique.

- 15 La quantité molaire de l'acide polyphosphorique au composé X varie préférentiellement entre 4 et 50 équivalents.

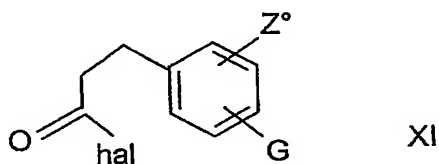
- 20 La réaction est avantageusement mise en œuvre dans un solvant tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné du type de l'hexane, de l'heptane, du dichlorométhane, du tétrachlorocarbène et du chloroforme ou un hydrocarbure aromatique éventuellement halogéné tel que le toluène, le benzène, le xylène ou un chlorobenzène.

- 25 Les composés de formule II dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Z° sont tels que définis ci-dessus, et G représente méthoxy, Y représente O et n représente 1 peuvent être préparés par cyclisation d'un composé de formule X dans lequel G représente -O-CH<sub>3</sub> dans les mêmes conditions que décrites ci-dessus pour la cyclisation du composé X.

Les composés de formule II :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $Z^\circ$  et  $G$  sont tels que définis ci-dessus et  $Y$  représente  $O$  et  $n = 1$ , peuvent être obtenus par cyclisation d'un composé correspondant de formule XI ;



dans laquelle  $hal$  est un atome d'halogène,  $Z^\circ$  et  $G$  sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un acide de Lewis tel que  $AlCl_3$  ou un acide minéral.

De façon habituelle, la réaction est mise en œuvre à une température comprise entre  $15^\circ C$  et  $100^\circ C$ .

De façon préférée, le rapport molaire de  $AlCl_3$  au composé de formule XI varie entre 1 et 5, mieux encore entre 2 et 4.

Le solvant est de préférence un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que le dichlorométhane.

Le composé de formule XI peut-être simplement préparé à partir de l'acide correspondant de formule X par action de  $SOCl_2$ . Cette réaction est habituellement mise en œuvre à une température comprise entre  $40$  et  $80^\circ C$ .

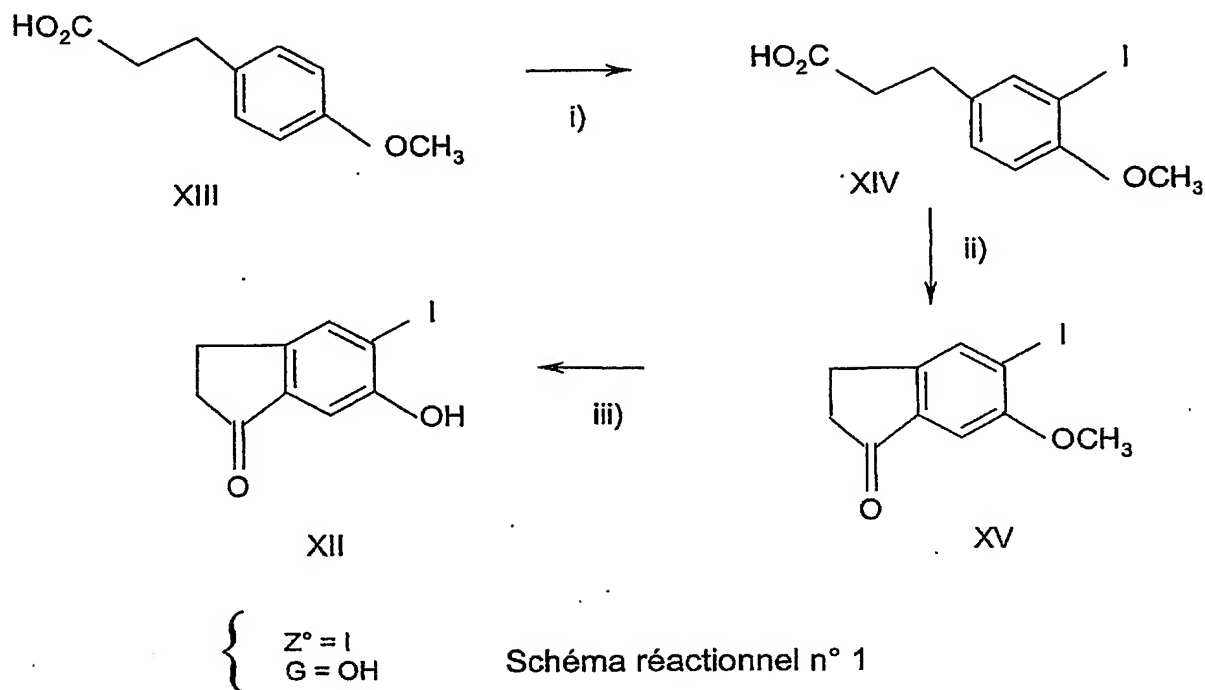
Selon un mode de réalisation préféré, le solvant est un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que défini ci-dessus.

Cette même réaction de cyclisation peut être réalisée à partir d'un composé de formule XI dans lequel  $G$  représente  $-OCH_3$ . Elle conduit alors au composé correspondant de formule II dans lequel  $G$  représente  $-OCH_3$ .

Les composés de formule X sont commerciaux ou préparés simplement par mise en œuvre de procédés conventionnels à partir de produits disponibles dans le commerce.

Les composés XII de formule générale II dans lesquels  $Z^\circ$ , en position 2, représente  $I$  et  $G$ , en position 3, représente  $-OH$  peuvent être obtenus à partir

des composés de formule XIII correspondants par mise en œuvre du schéma réactionnel n°1.



A l'étape i), on fait réagir un composé de formule XIII avec ICl en milieu acide acétique.

De façon préférée, la quantité d'ICl varie entre 1 et 3 équivalents, de préférence entre 1 et 2 équivalents.

La température réactionnelle est comprise entre 50 et 120°C, par exemple entre 80 et 100°C.

A l'étape ii), on réalise la cyclisation du composé de formule XIV par mise en œuvre d'un procédé analogue à celui décrit dans le cas du composé de formule X.

Dans ce cas, il est possible d'opérer à une température comprise entre 40°C et 180°C.

A l'étape iii), on traite le composé de formule XV à une température comprise entre 40°C et 180°C, de préférence entre 60°C et 140°C, avec un acide de Lewis tel que  $AlCl_3$ . Avantagusement,  $AlCl_3$  est utilisé à raison de 1 à 10

équivalents, par exemple, de 1 à 5 équivalents, par rapport à la quantité de composé XV présente dans le milieu.

Le solvant réactionnel est de préférence un solvant aromatique tel que le toluène, le benzène ou le xylène.

5

Les composés de formule X dans laquelle G, en position 3, représente  $-OCH_3$  peuvent être obtenus par mise en œuvre d'un procédé comprenant les étapes du schéma réactionnel n°2 :

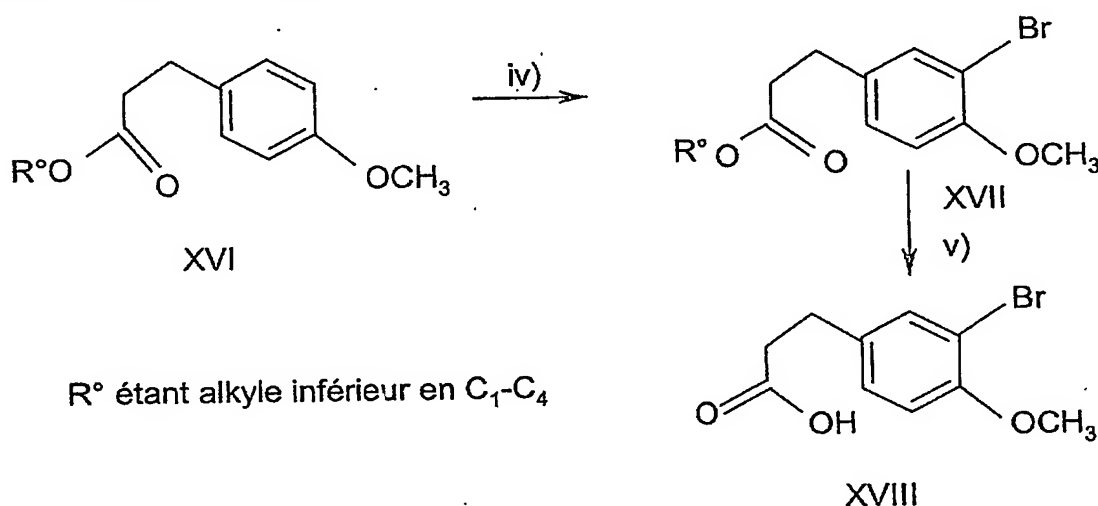


Schéma réactionnel 2

10 A l'étape iv), on fait réagir du brome sur le composé de formule XVI.

Le solvant réactionnel est de préférence un hydrocarbure aliphatique halogéné choisi parmi le tétrachlorocarbène, le chloroforme ou le dichlorométhane.

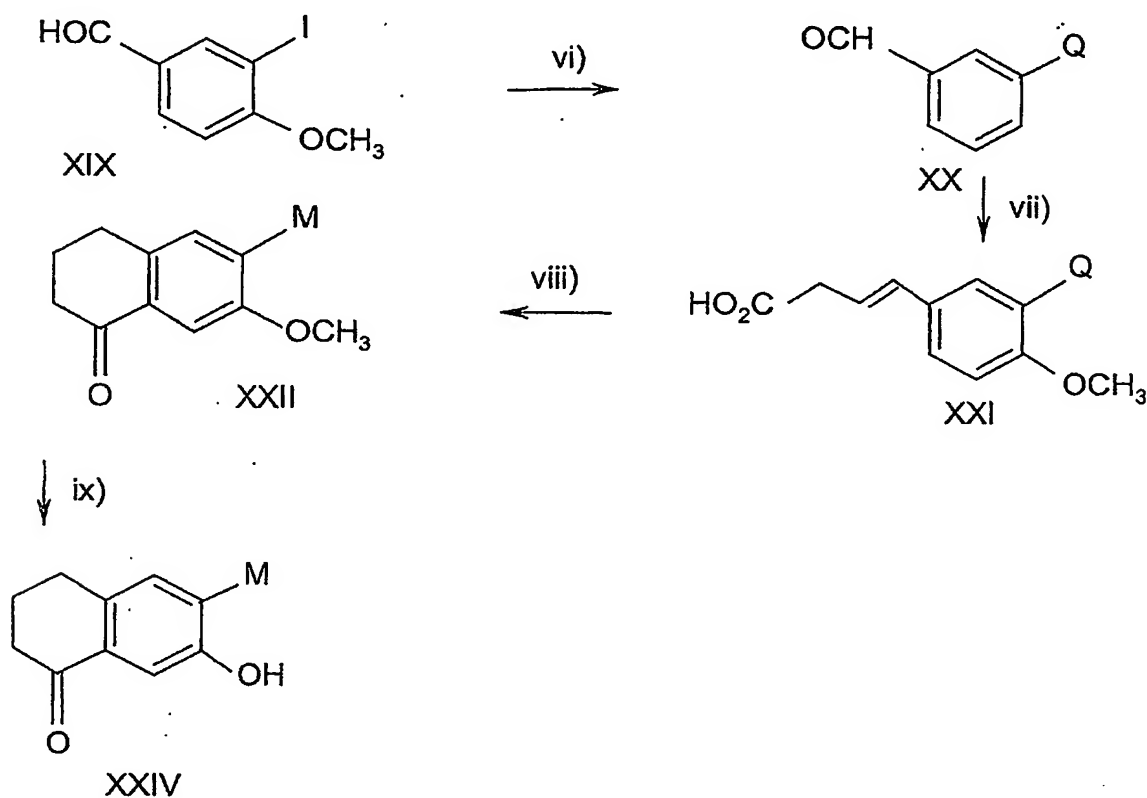
De manière préférée, la température réactionnelle est comprise entre 15 et 35°C.

15 Habituellement, le rapport molaire du brome au composé de formule XVI varie entre 1 et 1,5.

A l'étape v), le composé obtenu de formule XVII est saponifié de façon conventionnelle, par exemple par action de KOH ou NaOH, par exemple dans un mélange d'eau et d'alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20

Les composés de formule II dans lesquels G représente  $-\text{OH}$  ; n représente 2 ; Y représente O ; et  $\text{Z}^\circ$  représente 1-alkyle peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé illustré au schéma réactionnel n°3



dans lesquelles Q représente 1-alcynyle ; et M représente alkyle.

Schéma réactionnel n° 3

A l'étape vi), on fait réagir un 1-alcyne avec le composé de formule XIX en présence d'un complexe du palladium, d'iodure de cuivre et d'une base.

Comme exemple de complexe du palladium, on utilisera avantageusement du  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

La réaction est préférablement mise en œuvre dans un solvant. De préférence, un éther tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'éther diéthylique ou le diméthoxyéthane.

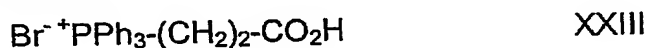
Le rapport molaire du 1-alcyne au composé de formule XIX varie préférablement entre 1 et 3, mieux encore entre 1 et 2.



Avantageusement, la quantité de CuI varie entre 0,05 et 2 équivalents par rapport à la quantité de composé de formule XIX.

Comme base, on pourra utiliser indifféremment la triéthylamine, la 4-diméthylaminopyridine, la pyridine, la 2,6-di-tertbutylpyridine, le 1,8-diazabicyclo  
5 [5.4.0] undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-ène (DBN) et le 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane, ou une base minérale comme  $K_2CO_3$ .

A l'étape vii), on fait réagir le composé de formule XX avec un bromure de phosphonium de formule :



10 en présence d'un hydrure.

Les conditions générales de mise en œuvre sont celles préconisées dans la technique pour les réactions de Wittig.

Cette réaction est avantageusement conduite dans un mélange éther/diméthylsulfoxyde. A titre d'éther préféré, on utilisera le tétrahydrofuranne.

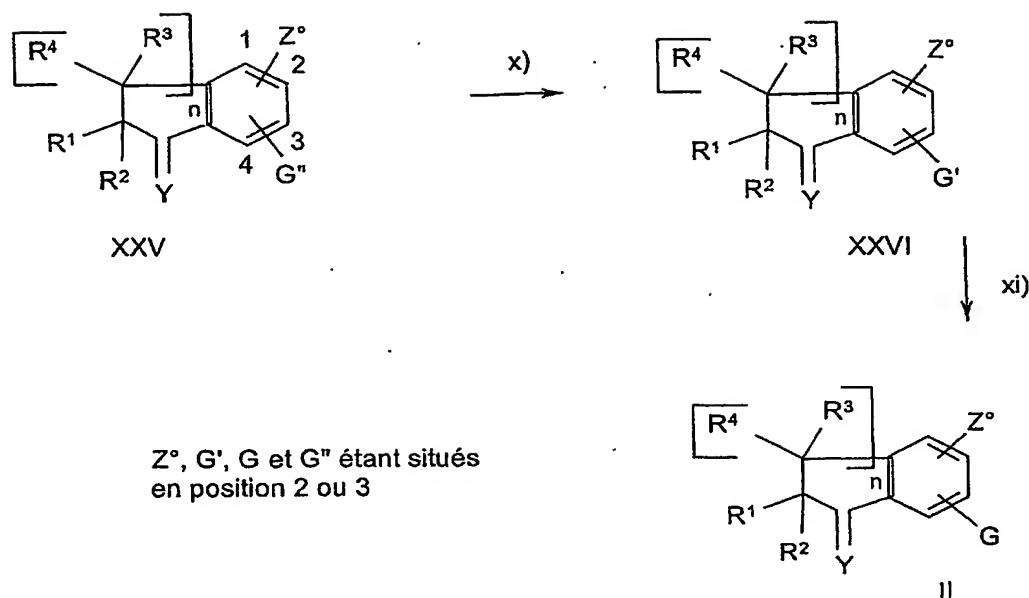
15 Comme exemple d'hydrure, on peut citer l'hydrure de sodium.

Le rapport molaire du bromure XXIII au composé XX est habituellement compris entre 1 et 5, par exemple 1 et 3.

A l'étape viii), on procède à l'hydrogénation du composé XXI dans les mêmes conditions que décrites ci-dessus ; puis à la cyclisation par action d'un  
20 acide sulfonique.

A l'étape ix), on traite le composé de formule XXII avec du  $AlCl_3$  dans un solvant aromatique tel que le toluène, dans les mêmes conditions que décrites ci-dessus pour l'étape iii) du schéma réactionnel n°1.

25 Le composé de formule II dans lequel G représente  $-SH$  peut être préparé par mise en œuvre du procédé illustré au schéma réactionnel n°4.



dans laquelle G'' représente OH ; G' représente  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ .

Schéma réactionnel n°4

5 Le composé de formule XXV est traité par 1 à 5 équivalents, de préférence 1 à 3 équivalents d'anhydride triflique en présence d'une base.

Comme solvant pour cette réaction, on utilisera avantageusement la pyridine, laquelle joue également le rôle de base.

10 A l'étape xi), on fait réagir un silanethiol tel que le triisopropylsilanethiol sur le composé de formule XXVI en présence d'un hydrure tel que l'hydrure de sodium et d'un complexe du palladium 0 tel que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Comme solvant, on utilisera avantageusement un éther tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'éther de diéthyle ou le diméthoxyéthane.

15 La mise en présence de l'hydrure et du triisopropylsilanethiol a lieu à une température comprise entre  $-10^\circ\text{C}$  et  $+10^\circ\text{C}$  puis le milieu réactionnel est amené à une température comprise entre  $50$  et  $150^\circ\text{C}$ , de préférence entre  $70$  et  $100^\circ\text{C}$ , après addition du composé XXVI.

De façon avantageuse, les quantités de composé XXVI, d'hydrure et de silanethiol sont stœchiométriques.

Le composé obtenu est traité par du fluorure de tétrabutylammonium, de préférence dans un éther tel que le dioxanne, le tétrahydrofuranne, et ceci de façon conventionnelle, cette réaction permettant de déprotéger la fonction thiol.

Les composés de formule I dans lesquels X représente SO ou SO<sub>2</sub> sont obtenus par oxydation des composés de formule I correspondants dans lesquels X représente S.

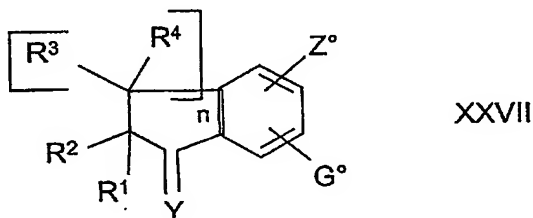
L'agent oxydant est par exemple l'acide métachloroperbenzoïque utilisé dans le milieu réactionnel à raison de 1 à 5 équivalents, de préférence 1 à 3.

Le solvant est de préférence un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que le tétrachlorure de carbone, le dichlorométhane ou le chloroforme.

La réaction est avantageusement conduite à une température de -10°C à +10°C.

En variante, cette réaction d'oxydation peut être mise en œuvre à partir d'un intermédiaire réactionnel en cours de synthèse des composés de formule I.

Les composés de formule II dans lesquels G représente -NH-CO-CF<sub>3</sub> peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule XXVII :



dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y, Z° et n sont tels que définis ci-dessus, G° représente -NO<sub>2</sub>, par mise en œuvre d'un procédé comprenant les étapes consistant à :

- a) faire réagir le composé de formule XXVII avec du fer (0) en présence de chlorure d'ammonium ;
- b) puis faire réagir le composé résultant avec de l'anhydride trifluoroacétique en milieu acétique.

A l'étape a), on opérera de préférence en présence d'un excès de fer (0). Le rapport molaire du fer au composé XXVII varie notamment entre 2 et 10 équivalents, mieux encore entre 3 et 7 équivalents.

Quant à la quantité de chlorure d'ammonium, elle varie préférentiellement entre 0,1 et 1 équivalent par rapport à la quantité de composé de formule XXVII.

La température réactionnelle est avantageusement comprise entre 40 et 120°C, par exemple entre 50 et 90°C.

5 Le solvant est préférentiellement constitué d'un mélange d'eau et d'un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

A titre d'illustration, on sélectionnera un mélange d'eau et d'éthanol.

A l'étape b), on opère dans l'acide acétique comme solvant. Le rapport molaire de l'anhydride trifluoroacétique à l'amine obtenue à l'issue de l'étape a) varie avantageusement entre 1 et 1,5 équivalent.

La température réactionnelle varie avantageusement entre -10°C et +10°C, par exemple entre -5 et 0°C.

Les composés de formule Xa dans laquelle G représente -O-CH<sub>3</sub> et Z<sup>o</sup> représente alkyle peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé illustré au schéma réactionnel n°5.

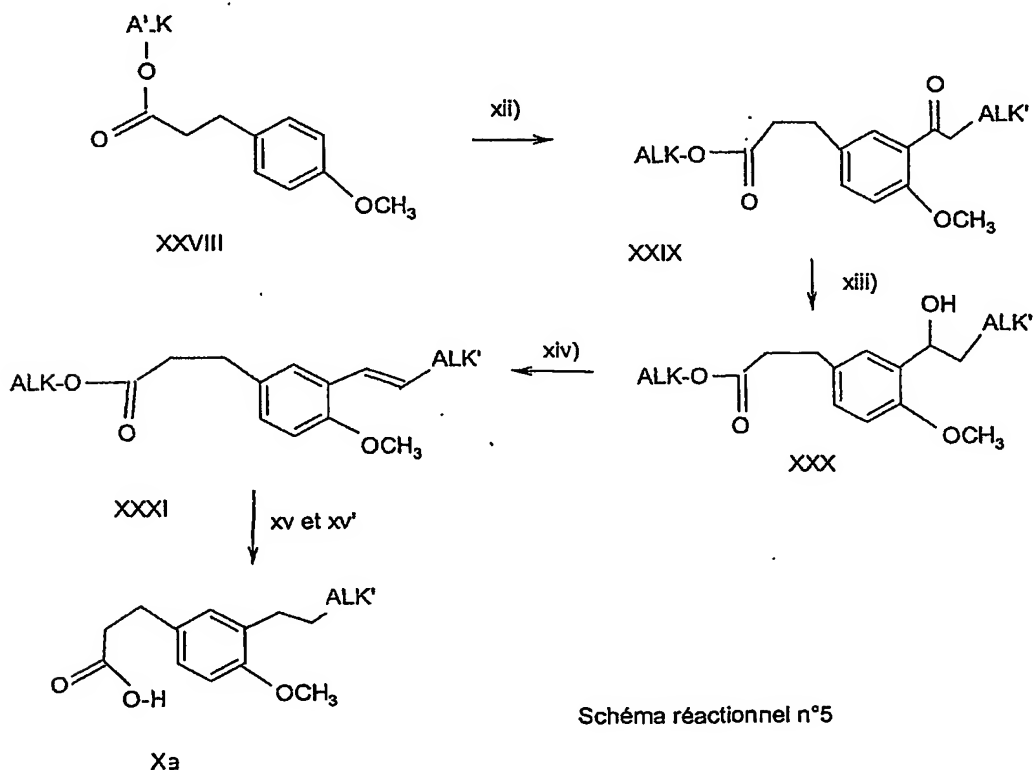
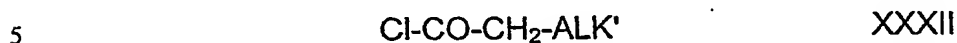


Schéma réactionnel n°5

dans lesquelles ALK et ALK' représentent indépendamment alkyle inférieur, par exemple alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

A l'étape xii), on fait réagir un composé de formule XXVIII avec un chlorure d'acide de formule XXXII :



en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium.

De préférence, on opère en présence de 1 à 5 équivalent(s) de l'acide de Lewis par rapport au composé XXVIII.

Le solvant est préférablement choisi parmi un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone.

La température réactionnelle varie entre 25 et 100°C.

Habituellement, le rapport molaire entre le chlorure d'acide de formule XXXII et le composé de formule XXVIII varie entre 1 et 5, par exemple entre 1 et 3.

A l'étape xiii), on réalise la réduction du composé XXIX obtenu par action d'un hydruure approprié, de façon conventionnelle. A titre d'exemple, on utilise un borohydruure de métal alcalin, tel que le borohydruure de sodium, et on opère dans un alcanol en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

De façon préférée, le borohydruure et la cétone de formule XXIX sont utilisés en quantités stœchiométriques.

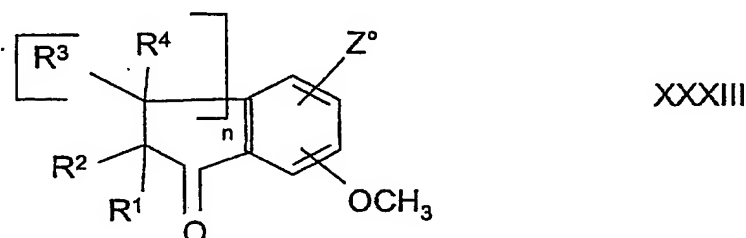
A l'étape xiv), on déshydrate le composé XXX par action d'un agent déshydratant, tel que l'acide p-toluènesulfonique tout en opérant dans un hydrocarbure aromatique tel que le toluène. L'acide p-toluènesulfonique est utilisé à raison de 0,01 à 1 équivalent.

Puis, à l'étape xv), on réalise l'hydrogénation de la double liaison par action d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon. Cette réaction est préférablement exécutée dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus.

Le composé résultant est ensuite saponifié de façon conventionnelle en soi, à l'étape xv'). Pour ce faire, on utilisera de préférence une base minérale choisie parmi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, KOH ou NaOH que l'on fait réagir sur l'ester obtenu à l'étape précédente, la réaction ayant préférablement lieu dans un mélange d'alcanol inférieur (de préférence en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et d'eau, tel

qu'un mélange éthanol/eau ou méthanol/eau. De façon préférée, la quantité de base varie entre 1 à 5 équivalents molaires par rapport à la quantité initiale de l'ester.

Les composés de formule II dans lesquels G représente  $-XH$  où X est O peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule XXXIII :



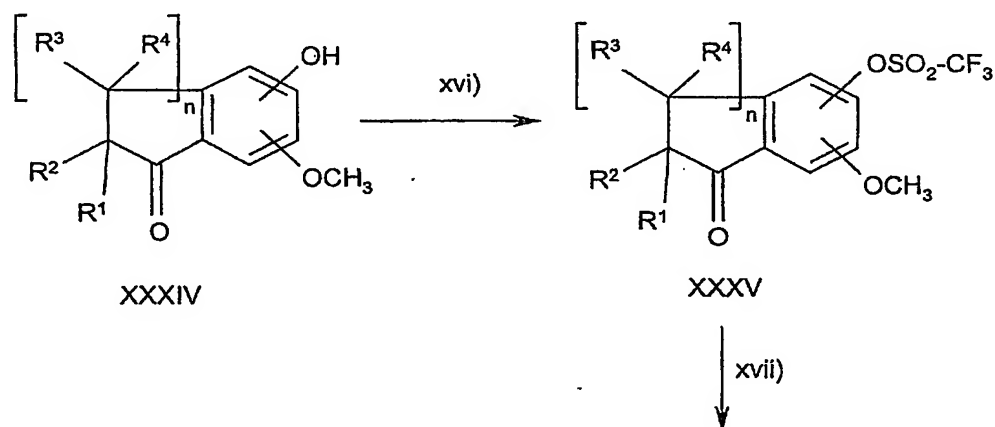
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$  et  $Z^\circ$  sont tels que définis ci-dessus, par réaction de ces composés avec un acide de Lewis fort tel que le chlorure d'aluminium.

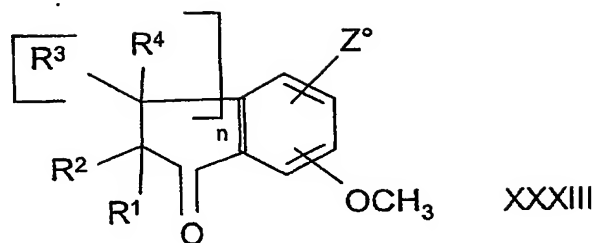
Cette réaction est par exemple conduite dans un solvant polaire aprotique tel qu'un hydrocarbure aromatique du type du benzène ou du toluène.

Le rapport molaire de  $AlCl_3$  au composé de formule XXXIII varie préférentiellement entre 1 et 5, de préférence entre 2 et 3.

Cette réaction est avantageusement conduite à une température comprise entre  $50^\circ$  et  $120^\circ C$ , par exemple entre  $90^\circ$  et  $110^\circ C$ .

Les composés de formule XXXIII peuvent être facilement préparés par mise en œuvre du schéma réactionnel suivant.





## Schéma réactionnel n°6

A l'étape xvi), on fait réagir le composé de formule XXXIV avec de  
 5 l'anhydride triflique. Cette réaction est avantageusement conduite dans un  
 solvant de type polaire aprotique en présence d'une base telle qu'une base  
 choisie parmi la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la 2,6-di-tertbutylpyridine, le  
 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène  
 (DBN) et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. Lorsque la base sélectionnée est la  
 10 pyridine, celle-ci peut-être avantageusement utilisée comme solvant.

De façon avantageuse, le rapport molaire de l'anhydride triflique au  
 composé de formule XXXIV varie entre 1 et 2 équivalent(s).

La réaction est préférablement conduite à une température comprise entre  
 -10° et +15°C, par exemple entre -5° et +5°C.

15 A l'étape xvii), on fait réagir le composé XXXV obtenu à l'étape précédente  
 avec un composé de formule XXXVI :



dans lequel  $Z^{\circ}$  est tel que défini ci-dessus, en présence d'un complexe du  
 palladium. A titre de complexe du palladium, on peut mentionner le  
 20 dichlorobis(triphénylphosphine)palladium.

Cette réaction est préférablement conduite dans un solvant polaire  
 aprotique tel que le diméthylformamide, l'acétamide, le diméthylacétamide, le  
 formamide ou l'hexaméthylphosphorylamide. Habituellement, un rapport molaire  
 du composé XXXVI au composé XXXV compris entre 1 et 3 équivalents, de  
 25 préférence entre 1 et 2. La température réactionnelle sera préférablement  
 maintenue entre 15° et 50°C, mieux encore entre 20° et 40°C.

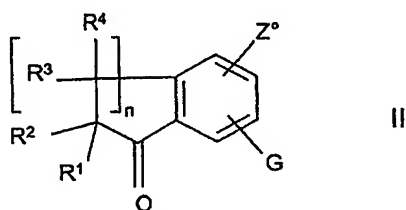
Le solvant utilisable pour cette réaction est de préférence un solvant  
 aprotique polaire, du type d'un éther ou le diméthylformamide. A titre d'éther, on

peut mentionner les éthers cycliques tels que le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ou bien un éther linéaire tel que l'éther diéthylique, l'éther di-tert-butylique ou un glyme tel que le diglyme. De manière préférée, le solvant est le tétrahydrofuranne.

5 Certains des composés intermédiaires décrits ci-dessus sont nouveaux.

L'invention concerne ces nouveaux composés intermédiaires. Parmi les composés intermédiaires préférés de l'invention, on distingue les sous-groupes suivants.

1) composé de formule II



10

dans laquelle :

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tel que méthyle ; Z<sup>°</sup> représente I, Br ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ; et G représente -OH ; -SH ; -NH<sub>2</sub> ; -OCH<sub>3</sub> ; -NH-CO-CH<sub>3</sub> ;  
 15 -NH-CO-CF<sub>3</sub> ;

2) un composé de formule II choisi parmi :

la 2,2-diméthyl-5-n-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one ;

la 5-n-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one ;

la 5-n-hexyl-6-mercapto-indan-1-one ;

20

la 5-iodo-6-méthoxy-indan-1-one ;

la 5-bromo-6-amino-indan-1-one ;

la 5-bromo-6-hydroxy-indan-1-one ;

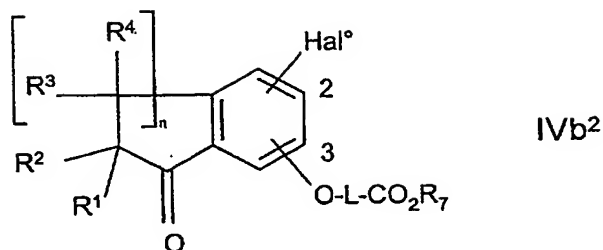
la 2,2-diméthyl-5-n-hexyl-6-méthoxy-indan-1-one ; et

la 5-bromo-6-trifluorométhylcarbonylamino-indan-1-one ;

25

3) un composé de formule IVb<sup>2</sup> :



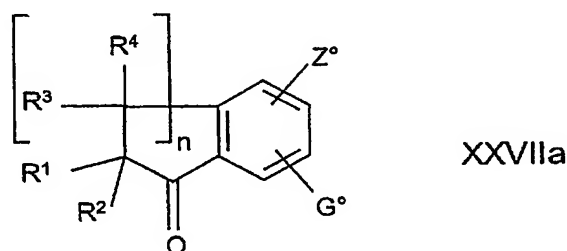


dans laquelle :

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tel que -CH<sub>3</sub> ; Hal° représente un atome d'halogène, tel qu'un atome d'iode ; L et R<sup>7</sup> sont tels que définis ci-dessus, étant entendu que Hal° et -O-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> sont situés en position 2 ou 3.

4) un composé de formule IVb<sup>2</sup> dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont des atomes d'hydrogène ; Hal° représente un atome de brome ou d'iode et est situé en position 2 ; et -O-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> est situé en position 3 ;

5) un composé de formule XXVIIa :

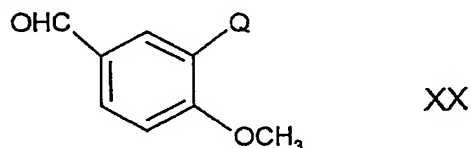


dans laquelle

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle tel que -CH<sub>3</sub> ; Z° est tel que défini ci-dessus pour la formule II ; et G° représente NO<sub>2</sub> ;

6) la 5-bromo-6-nitro-indan-1-one ;

7) un composé de formule XX :



dans laquelle Q représente 1-alcynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, de préférence 1-hexynyle ;

8) un composé intermédiaire dans la préparation des composés de formule I choisis parmi :

la 5-méthoxy-6-trifluorométhylsulfonyloxy-indan-1-one ;  
la 5-méthoxy-6-bromo-indan-1-one ; et  
la 5-hydroxy-6-bromo-indan-1-one.

5 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule I en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie  
10 transdermique sous forme de solution, crème ou gel.

Les composés sont administrés de préférence en doses d'environ 1 à 100 mg, en particulier d'environ 10 à 200 mg par unité de dosage. La dose quotidienne se situe de préférence dans la plage de 10 à 200 mg/kg de poids corporel. Toutefois, la dose spécifique pour chaque patient dépend d'une grande  
15 variété de facteurs, dont notamment l'efficacité du composé spécifique utilisé, l'âge, le poids corporel, l'état de santé général, le sexe, le régime alimentaire, l'heure et le mode d'administration, le taux d'excrétion, l'association avec d'autres médicaments et le caractère aigu de la maladie particulière visée par la thérapie. L'administration par voie orale est préférée.

20 Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

25 Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, le citrate de calcium, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, l'hydroxy-  
30 propylméthylcellulose, le citrate de calcium, le dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être

n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre.

5 Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut-être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, 10 et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire par un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agent de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme 15 adragante en poudre, le carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin. 20

En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényle, le crésol et le chlorocrésol.

25 L'invention vise en outre des médicaments comprenant au moins un composé de formule I et/ou ses dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions, et éventuellement un ou plusieurs excipients et/ou adjuvants.

Les composés de l'invention sont de puissants activateurs des isoformes 30 PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ . Du fait de cette activité, ils présentent un effet hypolipidémiant et hypoglycémiant important.

Ainsi, l'invention vise également l'utilisation d'un composé de formule I et/ou de ses dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un sujet souffrant d'une maladie ou condition médiée par une insuffisance d'activité des isoformes PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  dans leur rôle de régulation de la lipidémie et de la glycémie.

En particulier, l'invention vise l'utilisation d'un composé de formule I et/ou ses dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

La mesure de l'activation des PPARs a été réalisée selon une technique décrite par Lehmann et coll. (1995, J. Biol. Chem. 270 : 12953-12956).

Des cellules CV-1 (cellules de rein de singe) sont cotransfectées avec un vecteur d'expression des protéines chimères PPAR $\alpha$ -Gal4 ou PPAR $\gamma$ -Gal4 et avec un plasmide « rapporteur » qui permet l'expression du gène de la luciférase placé sous le contrôle d'un promoteur contenant des éléments de réponse à Gal4.

Les cellules sontensemencées dans des microplaques 96 puits et cotransfectées à l'aide d'un réactif commercial avec le plasmide rapporteur (pG5-tk-pGL3) et le vecteur d'expression de la protéine chimérique (PPAR $\alpha$ -Gal4 ou PPAR $\gamma$ -Gal4). Après une incubation de 4 heures, du milieu de culture complet (contenant 10% de sérum de veau fœtal) est ajouté dans les puits. Après 24 heures, le milieu est enlevé et remplacé par du milieu complet contenant les produits à tester (50 $\mu$ m *in fine*). Les produits sont laissés au contact des cellules pendant 18 heures. Les cellules sont ensuite lysées et l'activité luciférase est mesurée à l'aide d'un luminomètre. Un facteur d'activation de PPAR peut alors être calculé par l'activation de l'expression du gène rapporteur induit par le produit (par rapport aux cellules témoins n'ayant reçu aucun produit).

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1, à la concentration de 50  $\mu$ M active d'un facteur 18, la protéine chimère PPAR $\alpha$ -Gal4 et d'un facteur 39, la

protéine chimère PPAR $\gamma$ -Gal4. En l'absence du domaine de liaison du ligand de PPAR  $\alpha$  ou  $\gamma$  (vecteur exprimant Gal4 seul), l'activité luciférase mesurée en présence de ce produit est nulle.

La présente invention est illustrée ci-dessous à la lumière des exemples suivants.

La fréquence de l'appareil de RMN utilisée pour l'enregistrement des spectres du proton des exemples proposés ci-dessous est de 300MHz.

s désigne un singulet ; d un doublet ; t un triplet, q un quadruplet, sept un septuplet et m est un massif.

F désigne le point de fusion.

## EXEMPLES

### Exemple 1

Etape a : 3-(3-Hexanoyl-4-méthoxy-phényl) propanoate d'éthyle.

98ml (0,7 mol) de chlorure d'hexanoyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 70 g (0,336 mol) 3-(4-méthoxyphényl)propanoate d'éthyle dans 280ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite par petites quantités 89g (0,67 mol) de chlorure d'aluminium et on chauffe une heure à 50°C. On verse sur de l'eau froide et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporation des solvants, un liquide jaune est obtenu, puis distillé : Eb<sub>0,4mmHg</sub> = 160°C (74g ; 72%) ;

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> -  $\delta$ (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,21 (3H, m) ; 1,30 (4H, m) ; 1,64 (2H, m) ; 2,57 (2H, m) ; 2,92 (4H, m) ; 3,85 (3H, s) ; 4,10 (2H, m) ; 6,85 (1H, m) ; 7,27 (1H, m) ; 7,45 (1H, m).

Etape b : 3-[3-(1-hydroxyhexyl)-4-méthoxyphényl] propanoate d'éthyle.

A 61g (0,2mol) de 3-(3-hexanoyl-4-méthoxyphényl) propanoate d'éthyle, en solution dans 500ml d'éthanol, on ajoute par petites quantités NaBH<sub>4</sub> (7,6g ; 0,2mol). Le mélange est chauffé 1h à 80°C. Après 16h à température ambiante, l'ensemble est concentré sous vide et versé dans une solution saturée de chlorure de sodium. On extrait par l'éther et sèche la phase organique sur le

sulfate de sodium. L'évaporation des solvants donne 58g de produit avec 94% de rendement.

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> -  $\delta$  (ppm) : 0,87 (3H, m) ; 1,22 (3H, m) ; 1,28 (4H, m) ; 1,69 (1H, m) ; 1,73 (3H, m) ; 2,56 (3H, m) ; 2,87 (2H, m) ; 3,81 (3H, s) ; 4,11 (2H, m) ; 4,80 (1H, m élargi) ; 6,78 (1H, m) ; 7,03 (1H, m) ; 7,11 (1H, m).

Etape c : 3-(3-hexyl-1-ényl-4-méthoxyphényl) propanoate d'éthyle.

Une solution de 58g (0,188mol) de 3-[3-(1-hydroxyhexyl)-4-méthoxyphényl] propanoate d'éthyle, 2,8 g (14,7 mmol) d'acide paratoluène sulfonique dans 500ml de toluène est chauffée 3h. L'azéotrope eau-toluène est éliminé à l'aide d'un appareil de Dean Stark. Après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau, décantée et séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). L'évaporation sous vide du solvant donne 54,6g (100%) d'une huile orange.

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> -  $\delta$  (ppm) : 0,92 (3H, m) ; 1,23 (3H, m) ; 1,40 (4H, m) ; 2,22 (2H, m) ; 2,58 (2H, m) ; 2,87 (2H, m) ; 3,81 (3H, s) ; 4,12 (2H, m) ; 6,02-6,37 (1H, m) ; 6,58-6,83 (2H, m) ; 7,00 (1H, m) ; 7,11-7,30 (1H, m).

Etape d : 3-(3-hexyl-4-méthoxyphényl) propanoate d'éthyle.

54,6 g (0,188 mol) de 3-(3-hexyl-1-ényl-4-méthoxyphényl) propanoate d'éthyle sont hydrogénés avec 0,8g de palladium sur charbon dans 150ml d'éthanol sous pression (200bars). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on recueille 45,7g de produit (83%).

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> -  $\delta$  (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,24 (3H, m) ; 1,31 (6H, m) ; 1,55 (2H, m) ; 2,57 (4H, m) ; 2,87 (2H, m) ; 3,78 (3H, s) ; 4,12 (2H, m) ; 6,74 (1H, m) ; 6,88-7,04 (2H, m)

Etape e : acide 3-(3-hexyl-4-méthoxyphényl)propanoïque

Un mélange de 45,7 g (0,156 mol) du composé obtenu à l'étape d) et de 300 ml d'éthanol, 13g (0,232 mol) d'hydroxyde de potassium et 150ml d'eau sont chauffés 75 min au reflux des solvants. Les solvants sont évaporés et le résidu est repris dans l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, puis

extraite à l'éther. La concentration des solvants donne une huile jaune qui cristallise (36g ; 87%).

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,30 (6H, m) ; 1,54 (2H, m) ; 2,56 (2H, m) ; 2,63 (2H, m) ; 2,87 (2H, m) ; 3,79 (3H, s) ; 6,75 (1H, m) ; 6,91-7,04 (2H, m).

5

Etape f : 5-hexyl-6-méthoxyindan-1-one

18,5 g (69,9 mmol) d'acide 3-(3-hexyl-4-méthoxyphényl) propanoïque dissous dans 100ml de xylène sont additionnés à un mélange de 100g d'acide polyphosphorique et 100ml de xylène chauffé à 80°C. On chauffe ensuite le mélange à 135°C pendant 1h30. On verse dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium. Les solvants de la phase organique sont séchés (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), évaporés et le résidu est purifié par flash chromatographie (9g ; 52%).

10

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,31 (6H, m) ; 1,57 (2H, m) ; 2,66 (4H, m) ; 3,03 (2H, m) ; 3,84 (3H, s) ; 7,13 (1H, s) ; 7,21 (1H, s).

15

Etape g : 5-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one

5,6 g (22,7 mmol) de 5-hexyl-6-méthoxy-indan-1-one, 9,4g de chlorure d'aluminium et 125ml de toluène sont chauffés 15min au reflux. Le mélange est versé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et les solvants évaporés. Le résidu est purifié par flash chromatographie (4,5g; 85%).

20

RMN <sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,32 (6H, m) ; 1,65 (2H, m) ; 2,67 (4H, m) ; 3,03 (2H, m) ; 5,54 (1H, s) ; 7,15 (1H, s) ; 7,21 (1H, s).

25

Etape h : 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrate d'éthyle

A un mélange d'éthylate de sodium (1,6g, 0,0233 mol) et de 5-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one (4,5 g, 0,0194 mol) dans 45ml d'éthanol sont additionnés 3,6 ml de 4-bromobutyrate d'éthyle dissous dans 15ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est chauffé 5 heures à reflux. On verse dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et les solvants sont évaporés (5,9g; 60%).

30

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,25 (3H, m) ; 1,31 (6H, m) ; 1,59 (2H, m) ; 2,13 (2H, m) ; 2,51 (2H, m) ; 2,67 (4H, m) ; 3,02 (2H, m) ; 4,01 (2H, m) ; 4,14 (2H, m) ; 7,10 (1H, s) ; 7,21 (1H, s).

5 **Etape i** : acide 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrique

Un mélange de 70ml d'éthanol, de 2,7g (0,048mol) d'hydroxyde de potassium, de 5,9g (0,017mol) de 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrate d'éthyle et de 35ml d'eau sont chauffés 90 min au reflux des solvants. Les solvants sont évaporés et le résidu est placé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, puis extraite à l'éther. La concentration des solvants donne 3,6g de produit purifié par flash chromatographie (cyclohexane:acétate d'éthyle ; 80:20) : 1,5g. brut. La recristallisation dans l'hexane donne 1,3g PF 88°C, 24%.

15 RMN $^1\text{H}$  -DMSO -  $\delta$ (ppm) : 0,84 (3H, m) ; 1,27 (6H, m) ; 1,53 (2H, m) ; 1,95 (2H, m) ; 2,40 (2H, m) ; 2,60 (4H, m) ; 2,97 (2H, m) ; 4,02 (2H, m) ; 7,02 (1H, s) ; 7,33 (1H, s) ; 12,13 (1H, s élargi).

**Exemple 2**

4-[3-méthylène-6-hexyl-indane-5-yloxy]-butyrate d'éthyle

20 A une suspension de 1,75g (14,9 mmol) de tertbutylate de potassium dans 20ml de tétrahydrofuranne on additionne 5,4g (15,3mmol) de bromure de méthyl-triphénylphosphate. Le milieu réactionnel est agité 1h à 25°C, puis refroidit à 0°C. On coule une solution de 4,5g (12,9mmol) de 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrate d'éthyle. Le mélange est agité 16h à 25°C, versé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), et concentrée sous pression réduite (huile). La purification par flash chromatographie (heptane-acétate d'éthyle 80:20) donne une huile orange (3,5g ; 79%).

30 RMN  $^1\text{H}$  -DMSO -  $\delta$  (ppm) : 0,84 (3H, m) ; 1,16 (3H, m) ; 1,27 (6H, m) ; 1,48 (2H, m) ; 1,98 (2H, m) ; 2,45 (4H, m) ; 2,71 (2H, m) ; 2,78 (2H, m) ; 3,99 (2H, m) ; 4,06 (2H, m) ; 4,93 (1H, m) ; 5,42 (1H, m) ; 7,01 (1H, s) ; 7,04 (1H, s).



**Exemple 12**

Acide 4-(3-méthylène-6-hexyl-indane-5-yloxy)-butyrique

- Un mélange de 20ml d'éthanol, de 0,975mg (155mmol) d'hydroxyde de potassium, de 1,2g (35mmol) de 4-(3-méthylène-6-hexyl-indane-5-yloxy)-butyrate d'éthyle et de 10ml d'eau sont chauffés 5h au reflux des solvants. L'éthanol est évaporé et le résidu est repris dans l'eau et les impuretés sont extraites à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, puis extraite à l'éther. La concentration des solvants donne 1,1g de produit qui est purifié par flash chromatographie (heptane-acétate d'éthyle 50:50) donne un solide PF:90°C (0,8g ; 72%).
- RMN <sup>1</sup>H -DMSO - δ (ppm) : 0,87 (3H, m) ; 1,31 (6H, m) ; 1,57 (2H, m) ; 2,12 (2H, m) ; 2,16 (2H, m) ; 2,63 (4H, m) ; 3,22 (2H, m) ; 4,07 (2H, m) ; 6,14 (1H, m) ; 6,80 (1H, m) ; 7,19 (1H, s) ; 7,26 (1H, s).

**Exemple 18**

- Etape a : 5-hexyl-6-méthoxy-2,2-diméthyl-indan-1-one

- 5g (0,02mol) de 5-hexyl-6-méthoxy-indan-1-one dissous dans 20ml de diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte dans une suspension de 1,8g (0,04mol) d'hydrure de sodium dans 20ml de diméthylformamide à 25°C. On agite pendant 15min à cette température, puis on additionne 11,4g (0,1mol) d'iodure de méthyle en maintenant la température inférieure à 30°C. Le milieu réactionnel est agité 16h à 25°C; On additionne à nouveau 0,9g (0,0375mol) d'hydrure de sodium et 15min plus tard 11,4g (0,1mol) d'iodure de méthyle et on agite 2h à 25°C. On chauffe ensuite 1h à 50°C. On verse dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis évaporée sous pression réduite. L'huile orange obtenue est purifiée par flash chromatographie (dichlorométhane, 3,54g ; 65%).
- RMN <sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,97 (3H, m) ; 1,30 (6H, s) ; 1,41 (6H, m) ; 1,67 (2H, m) ; 2,74 (2H, m) ; 2,98 (2H, s) ; 3,93 (3H, s) ; 7,22 (1H, s) ; 7,34 (1H, s).

- Etape b : 5-hexyl-6-hydroxy-2,2-diméthyl-indan-1-one

1,93g (7mmol) de 5-hexyl-6-méthoxy-2,2-diméthyl-indan-1-one, 2,84g (21mmol) de chlorure d'aluminium et 40ml de toluène sont chauffés 15min à

reflux. Le mélange est versé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par flash chromatographie (dichlorométhane 2,8g; 90%).

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,21 (6H, s) ; 1,33 (6H, m) ; 1,64 (2H, m) ; 2,67 (2H, m) ; 2,88 (2H, s) ; 5,73 (1H, s élargi) ; 7,16 (1H, s) ; 7,19 (1H, s) .

**Etape c : 4-(6-hexyl-2,2-diméthyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrate d'éthyle**

On chauffe pendant 30min à  $56^\circ\text{C}$ , un mélange de 1,3g (5mmol) de 5-hexyl-6-hydroxy-2,2-diméthyl-indan-1-one, 40ml d'acétone et de 2,5g (7,5mmol) de carbonate de césium. 1,46g (7,5mmol) de 4-bromobutyrate d'éthyle sont additionnés goutte à goutte, puis on chauffe 7h à reflux.

On verse sur une solution d'acide chlorhydrique normale et extrait à l'éther. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), et les solvants sont évaporés : huile brune (2g ; 100%)

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$ (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,20 (6H, s) ; 1,25 (3H, m) ; 1,32 (6H, m) ; 1,58 (2H, m) ; 2,13 (2H, m) ; 2,51 (2H, m) ; 2,64 (2H, m) ; 2,87 (2H, s) ; 4,02 (2H, m) ; 4,14 (2H, m) ; 7,09 (1H, s) ; 7,15 (1H, s).

**Exemple 19**

**Acide-4-(6-hexyl-2,2-diméthyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrique**

Un mélange de 60ml d'éthanol, de 0,4g (7,2mmol) d'hydroxyde de potassium, de 1,8g (4,8mmol) de 4-(6-hexyl-2,2-diméthyl-3-oxo-indan-5-yloxy)-butyrate d'éthyle et de 20ml d'eau sont chauffés 2h au reflux des solvants. Les solvants sont évaporés et le résidu est placé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, puis extraite à l'éther. La concentration des solvants donne 1,46g de produit purifié par flash chromatographie (dichlorométhane:méthanol ; 95:5) : 1,18g ; PF:  $82^\circ\text{C}$  ; 71%.

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 0,88 (3H, m) ; 1,21 (6H, s) ; 1,31 (6H, m) ; 1,58 (2H, m) ; 2,15 (2H, m) ; 2,59 (2H, m) ; 2,64 (2H, m) ; 2,88 (2H, s) ; 4,04 (2H, m) ; 7,11 (1H, s) ; 7,16 (1H, s).

N.B. : H acide non observé.

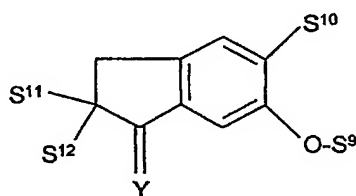
### Exemple 24

Acide 4-[6-hexyl-3-(hydroxyimino)-5-indanyloxy]butyrique

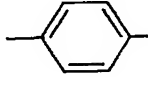
Un mélange de 50 mg (0,157 mmol) d'acide 4-(6-hexyl-3-oxo-5-indanyloxy)butyrique, de 13 mg (0,188 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine, de 32 mg (0,393 mmol) d'acétate de sodium dans 3 ml d'éthanol à 85 % est chauffé à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange est versé dans 50 ml d'eau glacée. Le solide formé est isolé par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner 26,3 mg (50 %) du produit attendu.

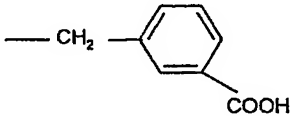
Suivant les mêmes types de protocoles opératoires qu'aux exemples précédents, les composés des tableaux A à B suivants ont été préparés.

TABLEAU A



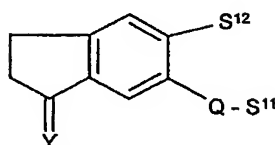
| Exem-ple<br>PF/°C | Y               | S <sup>10</sup>                 | S <sup>9</sup>                          | S <sup>11</sup> | S <sup>12</sup> | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)  |
|-------------------|-----------------|---------------------------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 1                 | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH  | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H,m) ; 1,31 (2H, m) ; 2,15(2H, m) ; 2,50-2,64(6H, m) ; 3,02(2H, m) ; 4,04(2H, m) ; 7,06-7,24(2H, 2s)-(OH non visible)  |
| 2                 | CH <sub>2</sub> | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOEt | H               | H               | (DMSO-d <sub>6</sub> )=0,84(3H, m); 1,16(3H, m) ; 1,27(6H, m) ; 1,48(2H, m) ; 1,98(2H, m) ; 2,48 (2H, m) ; 2,63-2,89(4H, m) ; 3,86-4,19(4H, m) ; 4,93(1H, m) ; 5,42(1H, s) ; 7,01(1H, s) ; 7,04(1H, s)      |
| 3                 | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |   | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,26-1,45(6H, m) ; 1,48-1,74(2H, m+2H, s) ; 2,55-2,85(4H, m) ; 3,04(2H, m) ; 3,92(3H, s) ; 5,15(2H, m) ; 7,18(1H, s) ; 7,26(1H, s) ; 7,51(2H, m) ; 8,06(2H, m).          |
| 4                 | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |   | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,85(3H, m) ; 1,12-1,46(6H, m) ; 1,47-1,78(2H, m+2H,s) ; 2,55-2,84(4H, m) ; 3,04(2H, m) ; 3,92(3H, s) ; 5,12(2H, m) ; 7,19(1H, s) ; 7,26(1H, s) ; 7,39-7,71(2H, m) ; 7,89-8,22(2H, m). |

|            |   |                                 |  |   |   |   |
|------------|---|---------------------------------|--|---|---|---|
| 5          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt   | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,15-1,44(3H, m+4H, m) ; 1,62(6H, s) ; 2,65(4H, m) ; 3,01(2H, m) ; 4,24(2H, m) ; 6,90(1H, s) ; 7,22(1H, s).              |
| 6          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt                                  | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,19-1,81(3H, m+6H, s+16H, m) ; 2,67(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 4,17(2H, m) ; 7,17(1H, s) ; 7,21(1H, s).                     |
| 7,<br>194) | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | ·CH <sub>2</sub> -  -COOH | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,14-1,90(8H, m) ; 2,55-2,91(4H, m) ; 3,05(2H, m) ; 5,18(2H, s) ; 7,18(1H, s) ; 7,27(1H, s) ; 7,54(2H, m) ; 8,11(2H, m). |
| 8,<br>(90) | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH  | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,32(6H, m) ; 1,48-1,82(2H, m + 6H, s) ; 2,67(4H, m) ; 3,03(2H, m) ; 7,07(1H, s) ; 7,24(1H, s).                          |

|                          |                 |                                 |   |   |   |   |
|--------------------------|-----------------|---------------------------------|---|---|---|---|
| 9,<br>(190)              | O.              | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>                | H | H | (DMSO-d <sub>6</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,31(6H, m) ; 1,57(2H, m) ; 1,99(2H, m) ; 2,44(2H, m) ; 2,64(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 4,06(2H, m) ; 7,07(1H, s), 7,37(1H, s)                     |
| 10                       | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH          | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,09-1,91(6H, s + 14H, m) ; 2,67(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 3,98(2H, m) ; 7,10(1H, s) ; 7,20(1H, s).   |
| 11                       | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt         | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,11-1,46(3H, m+6H, s+6H, m) ; 1,47-1,72(4H, m) ; 2,09(2H, m) ; 2,66(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 4,11(2H, m) ; 7,09(1H, s) ; 7,20(1H, s).             |
| 12,<br>(90)              | CH <sub>2</sub> | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH  | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,31(6H, m) ; 1,57(2H, m) ; 2,13(4H, m) ; 2,63(4H, m) ; 3,22(2H, m) ; 4,07(2H, m) ; 6,80(1H, s) ; 7,19(1H, s).                                   |
| 13,<br>(178<br>-<br>180) | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |  | H | H | (DMSO-d <sub>6</sub> )=0,80(3H, m) ; 1,24(6H, m) ; 1,57(2H, m) ; 2,55-2,84(4H, m) ; 2,98(2H, m) ; 5,26(2H, s) ; 7,10-8,17(6H aromatiques, m).                                       |
| 14                       | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -COOEt   | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,26(3H, m) ; 1,32(6H, m) ; 1,60(2H, m) ; 2,70(4H, m) ; 3,05(2H, m) ; 3,28(2H, m) ; 4,16(2H, m) ; 5,10(1H, m) ; 6,52(1H, m) ; 7,15-7,37(2H, 2s). |
| 15,<br>(98,<br>.100)     | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH         | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,15-1,47(6H, s+4H, m) ; 1,61(2H, m) ; 2,13(4H, m) ; 2,67(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 4,06(2H, m) ; 7,12(1H, s) ; 7,20(1H, s).                        |
| 16                       | O               | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -COOH  | H | H | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,15-1,48(6H, m) ; 1,60(2H, m) ; 2,58-2,81(4H, m) ; 3,06(2H, m) ; 3,34(2H, m) ; 5,08(1H, m) ; 6,55(1H, m) ; 7,16-7,39(2H, 2s).                   |

|             |   |                                 |   |                 |                 |   |
|-------------|---|---------------------------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 17          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt                 | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,21(3H, m) ; 1,32(6H, s) ; 1,10-1,42(6H, m) ; 1,55(2H, m) ; 2,50-2,78(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 3,98(2H, s) ; 4,13(2H, m) ; 7,11(1H, s) ; 7,20(1H, s).                 |
| 18          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOEt                                   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,10-1,43(3H, m + 6H, s + 4H, m) ; 1,60(2H, m) ; 2,16(2H, m) ; 2,39-2,77(4H, m) ; 2,64(2H, m) ; 2,87(2H, s) ; 4,02(2H, m) ; 4,14(2H, m) ; 7,09(1H, s) ; 7,15(1H, s). |
| 19,<br>(90) | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,10-1,44(6H, s + 6H, m) ; 1,58(2H, m) ; 2,62(4H, m) ; 2,88(2H, s) ; 4,04(2H, m) ; 7,11(1H, s) ; 7,16(1H, s).  |
| 20          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH                  | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,28(4H, m) ; 1,37(6H, s) ; 1,54(4H, m) ; 2,65(4H, m) ; 3,03(2H, m) ; 4,00(2H, s) ; 7,12(1H, s) ; 7,21(1H, s).   |
| 21          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,87(3H, m) ; 1,06-1,43(3H, m + 6H, s + 6H, m) ; 1,43-1,88(6H, m) ; 2,65(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 3,94(2H, m) ; 4,12(2H, m) ; 7,08(1H, s) ; 7,20(1H, s).                             |
| 22,<br>(80) | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH  | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,88(3H, m) ; 1,25(6H, s) ; 1,31(4H, m) ; 1,43-1,91(8H, m) ; 2,67(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 3,97(2H, m) ; 7,09(1H, s) ; 7,20(1H, s).  |
| 23          | O | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) (Et)-COOEt          | H               | H               | (CDCl <sub>3</sub> )=0,60-0,96(6H, m) ; 0,96-1,97(21H, m) ; 2,64(4H, m) ; 3,02(2H, m) ; 3,72-4,20(4H, m) ; 7,09(1H, s) ; 7,20(1H, s).   |

TABLEAU B



| Exemple | Y            | Q  | S <sup>11</sup>                        | S <sup>12</sup>                 | F(°C) | RMN <sup>1</sup> M<br>(300MHz)  |
|---------|--------------|----|--|---------------------------------|-------|---|
| 24      | N<br> <br>OH | O  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 148   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,84 (3 H, m) ;<br>1,27 (6 H, m) ; 1,49 (2 H,<br>m) ; 1,94 (2 H, m) ; 2,40 (2<br>H, m) ; 2,53 (2 H, m) ; 2,74<br>(2 H, m) ; 2,86 (2 H, m) ;<br>3,97 (2 H, m) ; 6,96 (1 H, s) ;<br>7,08 (1 H, s) ; 10,64 (1 H, s<br>élargi) ; 12,11<br>(1 H, s élargi)  |
| 25      | N<br> <br>OH | NH | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH |                                 | -     | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1,78 (2 H, m) ;<br>2,27 (2 H, m) ; 2,70 (2 H, m)<br>; 2,73 (2 H, m) ; 3,06 (2 H,<br>m) ; 3,74 (2 H, s) ; 3,79 (3 H,<br>s) ; 4,86 (1 H, m élargi) ;<br>6,64<br>(1 H, s) ; 6,73 (1 H, s) ; 6,86<br>(1 H, m) ; 7,02 (2 H, m) ;<br>7,21 (1 H, m) ; 10,51 (1 H, s<br>élargi) ; 12,07 (1 H, s élargi). |

### 5 Exemple 30

Etape a : acide 3-(3-iodo-4-méthoxyphényl)propionique

Un mélange d'acide 3-(4-méthoxyphényl)propionique (18 g ; 0,1 mol), de ICl (30 g ; 0,18 mol) et d'acide acétique (200 ml) est chauffé à +90°C pendant 4 heures.

10 Après concentration, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution à 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 ml) puis avec de la soude 1N. La phase aqueuse décantée est acidifiée à pH 1 puis extraite avec de l'acétate d'éthyle.

Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), l'évaporation des solvants fournit une poudre  
15 beige (27,5 g, 90 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 2,63 (t,2H) ; 2,85 (t,2H) ; 3,84 (s,3H) ; 6,74 (d,1H) ; 7,14 (dd,1H) ; 7,62 (d,1H).

Etape b : 5-iodo-6-methoxyindan-1-one

5 On préchauffe à  $+80^\circ\text{C}$  l'acide polyphosphorique (160 g ; 1,63 mol) puis additionne en 4 fois l'acide 3-(3-iodo-4-méthoxyphényl)propionique (10 g, 32,6 mmol). La masse réactionnelle est agitée 40 minutes à  $+80^\circ\text{C}$ . On additionne alors un mélange (600 g) de glace + eau et extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec  
10 de l'eau, de la soude 1N, de la saumure puis séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La trituration du résidu d'évaporation (7,0 g) dans un mélange  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane (30 ml/15 ml) fournit une poudre marron (3,6 g).

Le protocole est réitéré 2 fois pour des quantités de 5 g et 11,7 g d'acide 3-(3-iodo-4-méthoxyphényl)propionique pour fournir respectivement 1,2 g et 3,7 g  
15 de produit attendu.

Une seconde trituration de la totalité (8,5 g) dans un mélange éther/pentane (15 ml/4 ml) fournit le produit attendu pur (7,7 g). Les eaux-mères correspondantes sont concentrées et purifiées par chromatographie. Une trituration dans l'éther fournit un second jet (1,1 g).

20  $F=140^\circ\text{C}$

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 2,65-2,72 (m,2H) ; 3,01-3,09 (m,2H) ; 3,90 (s,3H) ; 7,09 (s,1H) ; 7,96 (s,1H).

Etape c : 6-hydroxy-5-iodoindan-1-one

25  $\text{AlCl}_3$  (10,66 g ; 80,0 mmol) est additionné à un mélange de 5-iodo-6-méthoxyindan-1-one (7,68 g ; 26,66 mmol) dans du toluène (130 ml).

Après 15 minutes de chauffage à  $+80^\circ\text{C}$ , le brut est refroidi et versé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau et séché (6,36 g, Rendement 87 %).

30  $F=260^\circ\text{C}$

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{DMSO}-d_6$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 2,53-2,60 (m,2H) ; 2,91-2,98 (m,2H) ; 6,99 (s,1H) ; 7,96 (s,1H) ; 10,65 (s,OH).



Etape d : 4-(6-iodo-3-oxo-indan-5-yloxy)butanoate d'éthyle

Un mélange de 6-hydroxy-5-iodoindan-1-one (6,36 g, 23,2 mmol), de carbonate de césium (15,12 g, 46,4 mmol), de 4-bromobutyrate d'éthyle (9,05 g, 46,4 mmol) dans de l'acétone (60 ml) est chauffé au reflux pendant 1h15.

La masse réactionnelle est versée sur de l'acide chlorhydrique 0,5N glacé. Après extraction (AcOEt), lavages à l'eau puis séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la chromatographie sur silice du résidu d'évaporation fournit 5,28 g du produit attendu (Rendement 59 %).

10 RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{DMSO-d}^6$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 1,17 (t,3H) ; 1,99 (m,2H) ; 2,52 (t,2H) ; 2,57-2,65 (m,2H) ; 2,95-3,03 (m,2H) ; 4,06 (q,2H) ; 4,10 (t,2H) ; 7,04 (s,1H) ; 8,07 (s,1H).

Etape e : acide 4-[6-(cyclohexylméthyl)-3-oxo-indan-5-yloxy]butyrique

15 A un mélange de 4-(6-iodo-3-oxo-indan-5-yloxy)butanoate d'éthyle (250 mg, 0,644 mmol) et de dichlorobistriphénylphosphine palladium II (23 mg) dans du DMF (3 ml) à température ambiante, on additionne une solution 0,5N dans THF de bromure de (cyclohexylméthyl)zinc (1,42 ml, 0,708 mmol).

20 Le mélange est agité sous azote 1 heure à température ambiante puis versé dans de l'eau glacée. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), le résidu d'évaporation (290 mg) est purifié par chromatographie sur silice (heptane / AcOEt ; 80/20).

On obtient 138 mg de produit attendu (Rendement : 60 %).

25 Ce dernier est repris avec du méthanol (2,5 ml) et traité avec de la soude 1N (0,77 ml) pendant 3h30 à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué à l'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par ajout d'acide chlorhydrique 1N puis extraite avec de l'éther éthylique. Cette phase étherée est concentrée puis le résidu est dispersé dans un mélange 50/50 d'heptane / éther de diisopropyle (Rendement : 71 %).

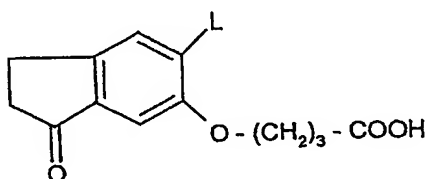
F=130°C

30 RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{DMSO d}^6$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,77-1,24 (5H,m) ; 1,37-1,73 (6H,m) ; 1,95 (2H,m) ; 2,40 (2H,m) ; 2,52 (2H,m) ; 2,58 (2H,m) ; 2,97 (2H,m) ; 4,01 (2H,m) ; 7,02 (1H,s) ; 7,27 (1H,s) ; 12,12 (1H,s).

Les composés du tableau C suivant sont préparés à partir du produit issu de l'étape d) de la préparation de l'exemple 30 ou bien à partir du produit issu de l'étape f) de la préparation de l'exemple 66 illustré ci-dessous en suivant un protocole opératoire identique à celui de l'exemple 30.

5

TABLEAU C



| Exemple | L                      | F (°C) | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)  |
|---------|------------------------|--------|---|
| 26      | $-(CH_2)_2-C_6H_5$     | -      | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,98-2,31 (2H, m) ; 2,44-2,78 (4H, m) ; 2,80-3,18 (6H, m) ; 3,96-4,22 (2H, m) ; 6,87-7,75 (7H, m)  |
| 27      | $-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$ | 84     | (DMSO- d6) : 0,91 (6H, d, J = 6,41 Hz) ; 1,34-1,47 (2H, m) ; 1,56 (1H, spt, J = 6,41 Hz) ; 1,96 (2H, m) ; 2,29-2,45 (2H, m) ; 2,54-2,69 (4H, m) ; 2,87-3,06 (2H, m) ; 4,02 (2H, m) ; 7,02 (1H, s) ; 7,33 (1H, s) ; 12,12 (1H, s). |
| 28      |                        | 130    | (DMSO - d6) ; 1,92(2H,m) ; 2,23 (2H, m) ; 2,57 (2H, m) ; 2,92 (2H, m) ; 3,76 (3H, s) ; 3,92 (2H, s) ; 4,02 (2H, m) ; 6,61-7,40 (6H, m) ; 12,10 (1H, s)  |
| 29      |                        | 130    | (DMSO-d6) ; 1,92 (2H, m) ; 2,31 (2H, m) ; 2,58 (2H, m) ; 2,96 (2H, m) ; 3,86-4,08 (2H, s + 2H, m) ; 6,80-7,56 (6H, m) ; 12,11 (1H, s)   |
| 30      |                        | 130    | (DMSO-d6) : 0,77-1,24 (5H, m) ; 1,37-1,73 (6H, m) ; 1,95 (2H, m) ; 2,40 (2H, m) ; 2,52 (2H, m) ; 2,58 (2H, m) ; 2,97 (2H, m) ; 4,01(2H, m) ; 7,02 (1H, s) ; 7,27 (1H, s) ; 12,12 (1H, s).   |
| 31      |                        | 100    | (DMSO-d6) : 1,27 (6H, s) ; 1,35-1,68 (6H, m) ; 1,97 (2H, m) ; 2,41 (2H, m) ; 2,53-2,76 (4H, m) ; 2,97 (2H, m) ; 4,02 (2H, m) ; 7,03 (1H, s) ; 7,35 (1H, s) ; 12,13 (1H, s)  |
| 32      | $-(CH_2)_4 - CN$       | 150    | (DMSO-d6) : 1,46-1,75 (4H, m) ; 1,97 (2H, m) ; 2,40 (2H, m) ; 2,51 (2H, m) ; 2,54-2,78 (4H, m) ; 2,98 (2H, m) ; 4,02 (2H, m) ; 7,04 (1H, s) ; 7,35 (1H, s) ; 12,12 (1H, s)  |

|    |   |     |   |
|----|---|-----|---|
| 33 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{CEt}$           | 120 | (DMSO-d6) : 1,00 (3 H, m) ; 1,85 – 2,17 (4 H, m) ; 2,40 (4 H, m) ; 2,60 (2 H, m) ; 2,78 (2 H, m) ; 2,97 (2 H, m) ; 4,03 (2 H, m) ; 7,04 (1 H, s) ; 7,38 (1 H, s) ; 12,14 (1 H, s élargi). |
| 34 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_3$ | 135 | (DMSO-d6) : 1,70 (3 H, s) ; 1,96 (2 H, m) ; 2,40 (4 H, m) ; 2,60 (2 H, m) ; 2,78 (2 H, m) ; 2,98 (2 H, m) ; 4,03 (2 H, m) ; 7,04 (1 H, s) ; 7,37 (1 H, s) ; 12,15 (1 H, s élargi).        |

5

**Exemple 37**Etape a : 5-bromo-6-nitroindan-1-one

On refroidit de l'acide nitrique fumant (166 ml) à  $-15^\circ\text{C}$  puis on additionne par portions la 5-bromoindan-1-one (25 g, 0,118 mol). Après 4h30 d'agitation entre  $-10^\circ\text{C}$  et  $-15^\circ\text{C}$ , la masse réactionnelle est versée dans de l'eau glacée (1600 ml).

Le précipité est essoré, lavé à l'eau et repris dans du dichlorométhane pour être séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le résidu d'évaporation (25,8 g) est purifié par cristallisation dans l'éthanol (15,3 g, Rendement : 51 %).

15 F= $130^\circ\text{C}$ 

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 2,75-2,82 (m,2H) ; 3,18-3,25 (m,2H) ; 7,89 (s,1H) ; 8,10 (s,1H).

Etape b : 5-hex-1-ynyl-6-nitroindan-1-one

A un mélange sous azote et à température ambiante de 5-bromo-6-nitroindan-1-one (15,3 g, 59,7 mmol), de dichlorobis(triphénylphosphine) palladium II (0,83 g, 1,19 mmol), de CuI (1,14 g, 5,97 mmol), de triéthylamine (14,8 ml) dans du THF (72 ml), on additionne du 1-hexyne (7,3 g, 89,5 mmol), à une vitesse telle que la température du mélange réactionnel ne dépasse pas  $40^\circ\text{C}$ . Après 1 heure d'agitation entre  $35^\circ\text{C}$  et  $40^\circ\text{C}$ , du catalyseur (0,83 g) et du CuI (1,14 g) sont rajoutés et le mélange est agité 1h30 supplémentaire entre  $35^\circ\text{C}$  et  $40^\circ\text{C}$ .

Le mélange est versé sur de l'éther, l'insoluble est filtré, le filtrat est concentré et le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur alumine (8,2 g, Rendement : 53 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,93 (t,3H) ; 1,39-1,70 (m,4H) ; 2,44-2,52 (m,2H) ;  
 2,72-2,80 (m,2H) ; 3,13-3,21 (m,2H) ; 7,64 (s,1H) ; 8,24 (s,1H).

#### Etape c : 6-amino-5-hex-1-ynylindan-1-one

On chauffe au reflux pendant 45 minutes un mélange de 5-hex-1-ynyl-6-nitroindan-1-one (8,2 g, 31,8 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,84 g), Fe (8,88 g, 0,159 mol) dans de l'éthanol (97 ml) et de l'eau (32 ml).

Après concentration à sec, le résidu est repris dans de l'éther et l'insoluble est filtré. Le filtrat est lavé à l'eau, séché ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentré. La dispersion dans de l'heptane fournit un solide (6,2 g, Rendement : 86 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,95 (t,3H) ; 1,41-1,68 (m,4H) ; 2,50 (t,2H) ; 2,59-2,67 (m,2H) ; 2,92-3,00 (m,2H) ; 4,25 (s large, 2H) ; 6,99 (s,1H) ; 7,33 (s,1H).

#### Etape d : 2,2,2-trifluoro-N-(6-hex-1-ynyl-3-oxo-indan-5-yl)acétamide.

A un mélange de 6-amino-5-hex-1-ynylindan-1-one (6,2 g, 27,3 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (37 ml) refroidi entre  $0^\circ\text{C}$  et  $5^\circ\text{C}$ , on additionne goutte à goutte l'anhydride trifluoroacétique (6,88 g, 32,7 mmol). La masse réactionnelle est agitée 1h30 entre 0 et  $5^\circ\text{C}$  puis versée sur de l'eau glacée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau puis solubilisé dans l'éther pour séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La dispersion sous heptane du résidu d'évaporation fournit un solide (6,74 g, Rendement : 76 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,96 (t,3H) ; 1,40-1,71 (m,4H) ; 2,55 (t,2H) ; 2,67-2,76 (m,2H) ; 3,04-3,13 (m,2H) ; 7,53 (s,1H) ; 8,64 (s,1H) ; 8,82 (s large, NH).

#### Etape e : acide (6-hex-1-ynyl-3-oxo-indan-5-ylamino)acétique

Un mélange de 2,2,2-trifluoro-N-(6-hex-1-ynyl-3-oxo-indan-5-yl)acétamide (2,8 g ; 8,66 mmol), de bromoacétate de méthyle (5,3 g ; 34,64 mmol), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,7 g, 34,64 mmol), de KI (1,44 g, 8,66 mmol) dans de l'acétone (84 ml) est

chauffé à reflux pendant 3 h. Après concentration à sec, le résidu est repris dans l'éther éthylique et l'insoluble est filtré. Le filtrat concentré à sec est purifié par chromatographie sur silice. On obtient une huile brun clair qui cristallise à la température ambiante (2,5 g, Rendement : 73 %).

5 F= 80°C

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,93 (t,3H) ; 1,34-1,65 (m,4H) ; 2,43 (t,2H) ; 2,69-2,77 (m,2H) ; 3,09-3,17 (m,2H) ; 3,75 (s,3H) ; 3,80 (d,1H) ; 5,00 (d,1H) ; 7,58 (s,1H) ; 7,87 (s,1H).

10 Une solution du solide précédent (2,5 g, 6,32 mmol) dans du méthanol (92 ml) est traitée pendant une nuit avec une solution aqueuse (46 ml) de NaOH (0,76 g, 18,96 mmol) à température ambiante. Le milieu est concentré à sec et le résidu est repris avec de l'eau.

Après acidification à pH 4,4 (pH mètre) avec HCl dilué, le précipité formé est filtré puis solubilisé dans du dichlorométhane. Cette phase organique est  
15 séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrée à sec. Le solide obtenu est dispersé dans l'éther de diisopropyle (1,65 g, 92 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{DMSO}-d_6$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,91(t,3H) ; 1,37-1,64 (m,4H) ; 2,51-2,60 (m,4H) ; 2,85-2,95 (m,2H) ; 3,92 (s,2H) ; 5,66 (s large, NH) ; 6,54 (s,1H) ; 7,37 (s,1H).

## 20 **Exemple 36**

Acide (6-hexyl-3-oxo-indan-5-ylamino)acétique

Une solution dans l'éthanol (50 ml) du dérivé exemple 48 (0,26 g, 0,91 mmol) est traitée par  $\text{H}_2$  (3 bars) en présence de 10 % Pd/C (26 mg).

Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, le solide obtenu est  
25 cristallisé dans l'éther de diisopropyle (0,15 g, Rendement : 57 %).

F= 144°C

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,89 (t,3H) ; 1,23-1,47 (m,6H) ; 1,58-1,72 (m,2H) ; 2,58 (t,2H) ; 2,62-2,70 (m,2H) ; 2,96-3,05 (m,2H) ; 4,04 (s,2H) ; 5,99 (s large, NH) ; 6,82 (s,1H) ; 7,18 (s,1H).

**Exemple 39**

Acide [(6-hex-1-ynyl-3-oxo-indan-5-yl)méthylamino]acétique

Un mélange du dérivé exemple 48 (1,37 g, 4,8 mmol), de  $K_2CO_3$  (2,61 g, 19,2 mmol), de  $CH_3I$  (10,9 g, 76,8 mmol) dans de l'acétone (45 ml) est chauffé au reflux pendant 5h. On rajoute  $CH_3I$  (10,9 g) et agite 1 nuit à 50°C. On rajoute  $CH_3I$  (10,9 g) et chauffe au reflux encore 4h30. On rajoute  $CH_3I$  (10,9 g),  $K_2CO_3$  (1,3 g) et DMF (10 ml) et agite encore 3 jours à la température ambiante. Le milieu réactionnel est alors concentré à sec, le résidu est repris avec de l'éther éthylique et l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré à sec et purifié par chromatographie sur silice. On obtient une huile brun clair (0,94 g, Rendement : 62 %).

Une solution de l'huile précédemment obtenue (0,94 g, 3 mmol) dans du méthanol (43 ml) est traitée pendant une nuit avec une solution aqueuse (21 ml) de NaOH (0,36 g, 9 mmol). Le milieu est concentré à sec et le résidu est repris avec de l'eau. Après acidification à pH 4,4 (pH mètre) avec HCl dilué, le milieu est extrait à l'éther. La phase étherée est séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et concentrée.

Le résidu d'évaporation est dispersé sous éther de diisopropyle (0,5 g, 55 %).

F=160°C

RMN  $^1H$  -  $CDCl_3$  -  $\delta$ (ppm) : 0,93 (3H,m) ; 1,32-1,71 (4H,m) ; 2,46 (2H,m) ; 2,69 (2H,m) ; 2,91 (3H,s) ; 3,03 (2H,m) ; 3,99 (2H,s) ; 7,37 (1H,s) ; 7,49 (1H,s).

**Exemple 40**

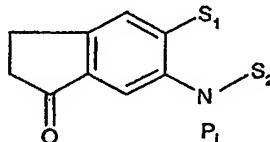
Acide [(6-hexyl-3-oxo-indan-5-yl)méthylamino]acétique

Une solution dans l'éthanol (50 ml) du dérivé exemple 50 (0,27 g, 0,91 mmol) est traitée par  $H_2$  (3 bars) en présence de 10 % Pd/C (27 mg). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, le solide obtenu est repris plusieurs fois avec du pentane bouillant. L'évaporation du pentane fournit le produit attendu sous forme d'un solide jaune clair (80 mg, Rendement : 30 %).  
F= 70°C.

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,88 (3H,m) ; 1,31 (6H,m) ; 1,64 (2H,m) ; 2,54-2,87 (4H,m + 3H,s) ; 3,06 (2H,m) ; 3,70 (2H,s) ; 7,32 (1H,s) ; 7,53 (1H,s).

Suivant les protocoles de préparation des dérivés exemples 38, 39, 41 et 42 sont préparés les dérivés du tableau D suivant :

TABLEAU D



| Exemple | S <sup>1</sup>   | P <sub>1</sub>    | S <sup>2</sup>                              | F (°C) | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)  |
|---------|--|-------------------|---|--------|---|
| 35      | - C $\equiv$ C<br>- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub><br>- CH <sub>3</sub> | H                 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>COOH | -      | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,91 (3H, m) ; 1,32-1,67 (4H, m) 1,88 (2H, m) ; 2,21-2,50 (2H, m) ; 2,74 (2H, m) ; 3,14 (2H, m) ; 3,38 (1H, m) ; 4,19 (1H, m) ; 7,37-7,76 (2H,2s).                                 |
| 36      | - C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>   | H                 | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>COOH | 110    | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,88 (3H,m) ; 1,15-1,48 (6H, m) ; 1,61 (2H, m) ; 2,00 (2H, m) ; 2,33-2,58 (4H, m) ; 2,65 (2H, m) ; 2,99 (2H, m) ; 3,25 (2H, m) ; 5,42 (2H, s élargi) ; 6,90 (1H, s) ; 7,13 (1H, s) |
| 37      | - C $\equiv$ C<br>- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                        | H                 | - CH <sub>2</sub> -<br>COOH                 | 80     | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,96 (3H, m) ; 1,33-1,75 (4H, m) ; 2,52 (2H, m) ; 2,67 (2H, m) ; 2,98 (2H, m) ; 4,04 (2H, s) ; 4,27 (2H, s élargi) ; 6,76 (1H, s) ; 7,37 (1H, s).                                  |
| 38      | - C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>   | H                 | - CH <sub>2</sub> -<br>COOH                 | 144    | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,89 (3H, m) ; 1,11-1,51 (6H, m) ; 1,66 (2H, m) ; 2,43-2,79 (4H, m) ; 3,00 (2H, m) ; 4,04 (2H, s) ; 5,98 (2H, s élargi) ; 6,82 (1H, s) ; 7,18 (1H, s)                              |
| 39      | - C $\equiv$ C<br>- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                        | CH <sub>3</sub>   | - CH <sub>2</sub> -<br>COOH                 | 160    | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,93 (3H, m) ; 1,32-1,71 (4H, m) ; 2,46 (2H, m) ; 2,69 (2H, m) ; 2,91 (3H, s) ; 3,03 (2H, m) ; 3,99 (2H, s) ; 7,37 (1H, s) ; 7,49 (1H, s)  |
| 40      | - C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>   | CH <sub>3</sub>   | - CH <sub>2</sub> -<br>COOH                 | 70     | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,88 (3H, m) ; 1,31 (6H, m) ; 1,64 (2H, m) ; 2,54-2,87 (4H, m + 3H, s) ; 3,06 (2H, m) ; 3,70 (2H, s) ; 7,32 (1H, s) ; 7,53 (1H,s).   |
| 41      | - C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>   | - CH <sub>3</sub> | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>COOH | -      | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,88 (3H, m) ; 1,11-1,46 (6H, m) ; 1,61 (2H, m) ; 1,82 (2H, m) ; 2,39 (2H, m) ; 2,51-2,79 (3H,s + 4H, m) ; 2,92 (2H, m) ; 3,05 (2H, m) ; 7,30 (1H, s) ; 7,48 (1H, s).              |

**Exemple 42**

Etape a : 1,1,1-trifluorométhanesulfonate de 6-hexyl-3-oxo-indan-5-yle

On refroidit à 10°C un mélange de 5-hexyl-6-hydroxyindan-1-one (4,5 g, 19,4 mmol) dans de la pyridine (10 ml) puis additionne lentement l'anhydride trifluorométhanesulfonique (6,01 g, 21,3 mmol). Après 1 heure d'agitation à la température ambiante, le brut réactionnel est versé sur un mélange de HCl 32 % (15 ml) et de glace. Après extraction à l'éther, la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée. Le résidu d'évaporation (7,08 g) est purifié par flash - chromatographie (acétate d'éthyle / heptane : 10/90). On obtient 6,57 g du produit attendu (Rendement : 93 %).

RMN<sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,88 (t,3H) ; 1,23-1,45 (m,6H) ; 1,57-1,72 (m,2H) ; 2,71-2,80 (m,4H) ; 3,10-3,18 (m,2H) ; 7,43 (s,1H) ; 7,59 (s,1H).

Etape b : 5-hexyl-6-mercaptoindan-1-one

On refroidit à 0°C une suspension de NaH (60 % dans la vaseline, 0,72 g, 18,0 mmol) dans le THF (28 ml) puis additionne une solution de triisopropylsilanethiol (3,42 g, 18,0 mmol) dans le THF (28 ml). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on additionne du palladium tétrakistriphénylphosphine (1,6 g) puis une solution du triflate précédent (6,54 g, 18,0 mmol) dans du benzène (57 ml). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 2h30. Il est refroidi, versé sur de la glace et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau et séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Le brut d'évaporation (10,0 g) est purifié par flash-chromatographie sur silice (acétate d'éthyle/heptane : 5/95) pour fournir 5,17 g du produit silylé attendu (Rendement : 71 %).

RMN<sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,88 (t,3H) ; 1,05 (d,18H) ; 1,19-1,45 (m,9H) ; 1,56-1,69 (m,2H) ; 2,62-2,69 (m,2H) ; 2,91-2,99 (m,2H) ; 3,01-3,08 (m,2H) ; 7,27 (s,1H) ; 7,79 (s,1H).

On refroidit à 0°C une solution du dérivé silylé précédent (5,17 g, 12,8 mmol) dans le THF (25 ml) puis additionne une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (18 ml, 18 mmol). Après 5 minutes d'agitation à 0°C, le brut réactionnel est versé sur un mélange d'acide chlorhydrique 11 % et de glace et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Le



résidu d'évaporation (6,3 g) est dispersé dans l'heptane puis essoré. On obtient 1,9 g du produit attendu (Rendement : 60 %).

F= 100°C

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,89 (t,3H) ; 1,26-1,46 (m,6H) ; 1,56-1,69 (m,2H) ;  
 5 2,62-2,74 (m,4H) ; 3,02-3,08 (m,2H) ; 3,39 (s,SH) ; 7,25 (s,1H) ; 7,64 (s,1H).

Etape c : 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5ylsulfanyl)butyrate d'éthyle

On chauffe à 55°C pendant 2h un mélange du thiol précédent (0,3 g, 1,2 mmol), de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,41 g, 1,26 mmol), et de 4-bromobutyrate d'éthyle (0,259 g, 1,33 mmol) dans de l'acétone (4 ml). Le brut réactionnel est dilué à l'éther, lavé à  
 10 l'eau et séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Le résidu d'évaporation est purifié par flash-chromatographie sur silice (heptane/acétate d'éthyle : 95/5). On obtient 0,37 g de produit attendu (Rendement : 85 %).

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,88 (m,3H) ; 1,24 (t,3H) ; 1,25-1,45 (m,6H) ; 1,61  
 15 (m,2H) ; 1,97 (m,2H) ; 2,46 (t,2H) ; 2,66 (m,2H) ; 2,75 (m,2H) ; 2,99 (t,2H) ; 3,06 (m,2H) ; 4,13 (q,2H) ; 7,26 (s,1H) ; 7,60 (s,1H).

Etape d : acide 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5ylsulfanyl)butyrique

On agite une nuit à température ambiante un mélange du produit à  
 20 l'étape c (50 mg, 0,137 mmol), de KOH (12 mg, 0,214 mmol), d'eau (0,5 ml) et de méthanol (1 ml). Le brut réactionnel est dilué avec de l'eau puis acidifié par HCl 1N. Le précipité est essoré et séché sous vide (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). On obtient 35 mg du produit attendu (Rendement : 76 %).

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,88 (3H,m) ; 1,19-1,47 (6H,m) ; 1,61 (2H,m) ; 1,98  
 25 (2H,m) ; 2,53 (2H,m) ; 2,68 (2H,m) ; 2,76 (2H,m) ; 2,91-3,15 (4H,m) ; 7,25 (1H,s) ; 7,61 (1H,s).

**Exemple 43**

Acide 4-(6-hexyl-3-oxo-indan-5-sulfonyl)butyrique

30 On refroidit à 0°C une solution du produit de l'exemple 51 (0,1 g, 0,276 mmol) dans du dichlorométhane (1 ml) puis on additionne l'acide *m*-chloroperbenzoïque (0,149 g, 70 % pur, 0,60 mmol). Le mélange réactionnel est

agité 30 minutes à 0°C puis 2h30 à la température ambiante. L'insoluble est filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude puis à l'eau et séché ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). On obtient 0,104 g (Rendement : 95 %) du produit sulfonylé sous forme d'huile.

5 RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,88 (m,3H) ; 1,22 (t,3H) ; 1,27-1,38 (m,4H) ; 1,44 (m,2H) ; 1,70 (m,2H) ; 1,99 (m,2H) ; 2,44 (t,2H) ; 2,74 (m,2H) ; 3,05 (m,2H) ; 3,15-3,27 (m,4H) ; 4,09 (q,2H) ; 7,49 (s,1H) ; 8,39 (s,1H).

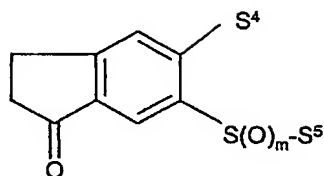
10 La sulfone précédente est traitée pendant 18h avec un mélange composé de KOH (20 mg, 0,356 mmol), de méthanol (2 ml) et d'eau (1 ml). Après dilution avec de l'eau, le milieu est extrait avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est acidifiée à pH1 puis extraite à l'éther éthylique. Après séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice (heptane/acétate d'éthyle 1/1). L'huile obtenue (32 mg) est dispersée sous pentane. On obtient le  
15 produit souhaité sous forme solide (21 mg, Rendement : 24 %).

F=100°C

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{DMSO-d}_6$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 0,86 (3H,m) ; 1,19-1,47 (6H,m) ; 1,52-1,80 (4H,m) ; 2,33 (2H,m) ; 2,69 (2H,m) ; 3,01 (2H,m) ; 3,17 (2H,m) ; 3,37 (2H,m) ; 7,75 (1H,s) ; 8,03 (1H,s) ; 12,18 (1H,s élargi).

20 En utilisant les mêmes protocoles que ceux employés pour la préparation du dérivé exemple 42 à partir du produit de l'étape c, sont préparés les dérivés du tableau E suivant :

TABLEAU E



| Exemple | m | S <sup>4</sup>                  | S <sup>5</sup>                         | F° (C) | RMN   |
|---------|---|---------------------------------|--|--------|---|
| 42      | 0 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH | 100    | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,88 (3H, m) ; 1,19-1,47 (6H, m) ; 1,61 (2H, m) ; 1,98 (2H, m) ; 2,53 (2H, m) ; 2,68 (2H, m) ; 2,76 (2H, m) ; 2,91-3,15 (4H, m) ; 7,25 (1H, s) ; 7,61 (1H, s)  |
| 43      | 2 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH | 100    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,86 (3H, m) ; 1,19-1,47 (6H, m) ; 1,52-1,80 (4H, m) ; 2,33 (2H, m) ; 2,69 (2H, m) ; 3,01 (2H, m) ; 3,17 (2H, m) ; 3,37 (2H, m) ; 7,75 (1H, s) ; 8,03(1H, s) ; 12,18 (1H, s élargi).                           |
| 44      | 0 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | -CH <sub>2</sub> -COOH                 | 110    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,86(3H, m) ; 1,18-1,44 (6H, m) ; 1,57 (2H, m) ; 2,69 (2H, m) ; 2,73 (2H, m) 3,01 (2H, m) ; 3,84 (2H, s) ; 7,41 (1H, s) ; 7,50 (1H, s) ; 12,80 (1H, s élargi).   |
| 45      | 0 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |  | 150    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,83 (3H, m) ; 1,15-1,37 (6H, m) ; 2,53-2,76 (2H, m) ; 2,58 (2H, m) ; 2,66 (2H, m) ; 3,00 (2H, m) ; 4,33 (2H, s) ; 7,32-7,46 (2H, m) ; 7,49-7,60 (2H, m) ; 7,77 (1H, m) ; 7,92 (1H, m) ; 12,95 (1H, s élargi). |
| 46      | 0 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |  | 135    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,84 (3H, m) 1,11-1,36 (6H, m) ; 1,47 (2H, m) ; 2,58 (2H, m) ; 2,65 (2H, m) ; 3,00 (2H,m) ; 4,33 (2H, s) ; 7,33-7,48 (3H, m) ; 7,55 (1H, s) ; 7,84 (2H, m) ; 12,89 (1H, s élargi).                             |
| 47      | 0 | -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> |  | 70     | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,86 (3H, m) ; 1,05 (6H, s) ; 1,16-1,66 (14H, m) ; 2,68 (2H, m) ; 2,70 (2H, m) ; 2,97 (4H, m) ; 7,39 (1H, s) ; 7,45 (1H, s) ; 12,03 (1H, s élargi).  |

**Exemple 48****Etape a : 3-hex-1-ynyl-4-methoxybenzaldehyde**

On refroidit à +10°C un mélange de 3-iodo-4-méthoxybenzaldehyde (5,2 g, 20 mmol), de palladiumtétrakis(triphénylphosphine) (0,29 g), de CuI (0,38 g, 2 mmol), de triéthylamine (5 ml) dans du THF (25 ml) puis additionne le 1-hexyne (3,5 ml, 30,5 mmol). Le bain froid est retiré et la température du mélange réactionnel monte doucement à +30°C puis redescend lentement. 3 heures après la fin d'addition, le brut réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (15/85 : acétate d'éthyle / heptane). On obtient 4,1 g (Rendement : 95 %) du produit attendu.

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,94 (t,3H) ; 1,41-1,67 (m,4H) ; 2,47 (t,2H) ; 3,94 (s,3H) ; 6,96 (d,1H) ; 7,77 (dd,1H) ; 7,89 (d,1H) ; 9,83 (s,1H).

**Etape b : acide 4-(3-hex-1-ynyl-4-methoxyphenyl)but-3-énoïque**

On refroidit à +5°C un mélange du produit de l'étape a (6,6 g, 30,46 mmol), de bromure de carboxyéthyltriphenylphosphonium (15,2 g, 36,6 mmol), de THF (30 ml) et de DMSO (50 ml) puis additionne en 2 portions NaH (60 % dans la vaseline, 2,92 g, 73,0 mmol). Le mélange réactionnel est agité 1 nuit à température ambiante, refroidi à +5°C puis hydrolysé par ajout de 200 ml d'eau. La phase aqueuse est basifiée par ajout de soude 1N, extraite avec de l'éther, acidifiée à pH1 par ajout d'acide chlorhydrique 35 % puis extraite à l'éther. Cette dernière phase étherée est lavée à l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée. La flash-chromatographie sur silice (50/50 : acétate d'éthyle / heptane) du résidu obtenu fournit le produit attendu (5,15 g, Rendement : 62 %).

F=102°C

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,94 (t,3H) ; 1,41-1,67 (m,4H) ; 2,46 (t,2H) ; 3,26 (d,2H) ; 3,86 (s,3H) ; 6,14 (dt,1H) ; 6,40 (d,1H) ; 6,78 (d,1H) ; 7,22 (dd,1H) ; 7,41 (d,1H).

Etape c : 6-hexyl-7-méthoxy-3,4-dihydro-2H-naphtalèn-1-one.

On traite par  $H_2$  (3bars) un mélange du produit de l'étape b (4,5 g, 16,52 mmol) et de 10 % Pd/C (0,45g) dans l'éthanol (120 ml). Après filtration sur hyflow, le filtrat est concentré à sec (4,58 g).

5

RMN  $^1H$  -  $CDCl_3$  -  $\delta$ (ppm) : 0,88 (t,3H) ; 1,23-1,42 (m,6H) ; 1,48-1,62 (m,2H) ; 1,86-1,99 (m,2H) ; 2,36 (t,2H) ; 2,56 (t,2H) ; 2,59 (t,2H) ; 3,79 (s,3H) ; 6,75 (d,1H) ; 6,94 (s,1H) ; 6,95 (d,1H).

L'huile précédente est reprise par de l'acide méthanesulfonique (60 ml) et agitée une nuit à la température ambiante. Après hydrolyse sur de l'eau glacée (120 ml), la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée ( $Na_2SO_4$ ) et concentrée (4,3 g).

RMN  $^1H$  -  $CDCl_3$  -  $\delta$ (ppm) : 0,87 (t,3H) ; 1,21-1,39 (m,6H) ; 1,49-1,62 (m,2H) ; 2,04-2,15 (m,2H) ; 2,56-2,64 (m,4H) ; 2,86 (t,2H) ; 3,84 (s,3H) ; 6,99 (s,1H) ; 7,44 (s,1H).

15

Etape d : 6-hexyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-naphtalèn-1-one

Un mélange du produit obtenu à l'étape c (4,3 g, 16,45 mmol), de  $AlCl_3$  (5,48 g, 41,1 mmol) dans le toluène (86 ml) est chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le mélange est refroidi à  $+5^\circ C$  puis hydrolysé avec de l'eau glacée (200 ml). La phase aqueuse décantée est extraite deux fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées ( $Na_2SO_4$ ) puis concentrées. Le résidu solide obtenu (4,22 g) est recristallisé dans du cyclohexane. On obtient 3,95 g de produit attendu.

25 F= $125^\circ C$

RMN  $^1H$  -  $CDCl_3$  -  $\delta$ (ppm) : 0,86 (t,3H) ; 1,22-1,44 (m,6H) ; 1,56-1,69 (m,2H) ; 2,04-2,15 (m,2H) ; 2,63 (t,2H) ; 2,65 (t,2H) ; 2,85 (t,2H) ; 6,99 (s,1H) ; 7,74 (s,1H).

Etape e : acide 4-(3-hexyl-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxy) butyrique.

30 On chauffe au reflux pendant 8 h un mélange du produit de l'étape d (100 mg, 0,406 mmol), de  $K_2CO_3$  (120 mg, 0,88 mmol), de KI (cat.) et de 4-chlorobutyrate de méthyle (140 mg, 1,02 mmol) dans de l'acétone (2 ml). On

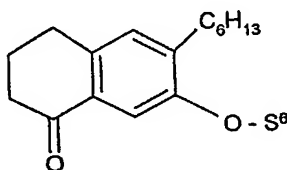
additionne alors de la soude 1N (2 ml) et chauffe à 60°C pendant 2 h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau, acidifié à pH1 puis extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau et concentrée. La recristallisation dans le cyclohexane du résidu obtenu fournit le produit attendu (40 mg).

F = 81°C

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 0,87 (3H,m) ; 1,12-1,43 (6H,m) ; 1,53 (2H,m) ; 2,09 (2H,m) ; 2,37-2,68 (4H,m) ; 2,85 (2H,m) ; 3,23 (2H,m) ; 3,59 (2H,m) ; 4,03 (2H,m) ; 6,99 (1H,s) ; 7,40 (1H,s).

Suivant le protocole de préparation de l'exemple 48 sont préparés les dérivés du tableau F suivant :

TABLEAU F



| Exemple | S <sup>6</sup>                         | F (°C) | RMN (300 MHz)   |
|---------|--|--------|---|
| 48      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH | 81     | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,87 (3H, m) ; 1,12-1,43 (6H, m) ; 1,53 (2H, m) ; 2,09 (2H, m) ; 2,37-2,68 (4H, m) ; 2,85 (2H, m) ; 3,23 (2H, m) ; 3,59 (2H, m) ; 4,03 (2H, m) ; 6,99 (1H, s) ; 7,40 (1H, s).  |
| 49      | -CH <sub>2</sub> -COOH                 | 174    | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,87 (3H, m) ; 1,14-1,45 (6H, m) ; 1,62 (2H, m) ; 2,09 (2H, m) ; 2,59 (2H, m) ; 2,68 (2H, m) ; 2,86 (2H, m) ; 4,67 (2H, s) ; 7,02 (1H, s) ; 7,33 (1H, s)   |
| 50      |  | 150    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 0,80 (3H, m) ; 1,08-1,44 (6H, m) ; 1,55 (2H, m) ; 1,99 (2H, m) ; 2,53 (2H, m) ; 2,62 (2H, m) ; 2,83 (2H, m) ; 5,21 (2H, s) ; 7,14 (1H, s) ; 7,41 (1H, s) ; 7,52 (1H, m) ; 7,68 (1H, m) ; 7,89 (1H, m) ; 8,06 (1H, m) ; 12,99 (1H, s élargi). |

**Exemple 52**

Etape a : N-(6-bromo-3-oxo-indan-5-yl)-2,2,2-trifluoroacétamide.

On chauffe au reflux pendant une heure un mélange de 6-nitro-5-bromo-1-indanone (15,0 g, 58,6 mmol), de fer (16,36 g, 292,9 mmol), de NH<sub>4</sub>Cl (1,56 g, 29,3 mmol) dans de l'éthanol (90 ml) et de l'eau (30 ml). Le mélange réactionnel est filtré à chaud et l'insoluble est longuement lavé à l'éthanol bouillant. Après concentration à sec, le résidu est repris avec du dichlorométhane, lavé à l'eau, séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). On obtient après concentration le produit attendu (9,3 g, Rendement : 70 %).

F=220°C

RMN <sup>1</sup>H - DMSO d<sup>6</sup> - δ(ppm) : 2,54 (m,2H) ; 2,92 (m,2H) ; 5,49 (s,NH<sub>2</sub>) ; 6,98 (s,1H) ; 7,62 (s,1H).

Une solution de l'amine précédente (9,3 g, 41,1 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (62 ml) est refroidie à - 5°C puis l'anhydride trifluoroacétique (10,35 g, 49,3 mmol) est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 1h30 entre - 5 et 0°C puis 1 heure à la température ambiante puis il est versé dans de l'eau glacée (800 ml). Le précipité est essoré, lavé avec de l'eau, repris dans du dichlorométhane pour séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après concentration, on obtient 9 g (Rendement : 68 %) du produit attendu.

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 2,74 (m,2H) ; 3,14 (m,2H) ; 7,79 (s,1H) ; 8,57 (s,1H).

Etape b : acide 4-[6-(4-fluorobenzyl)-3-oxo-indan-5-ylamino]butyrique

A un mélange du produit de l'étape a (0,365 g, 1,13 mmol) de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium II (40 mg) dans du DMF (5 ml), on additionne goutte à goutte le chlorure de 4-fluorobenzylzinc en solution 0,5 M dans le THF (7,5 ml, 3,75 mmol). Après 15 heures d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée (100 ml). Le précipité est essoré, lavé avec de l'eau puis repris avec du chlorure de méthylène. Un insoluble est filtré. Le filtrat est séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis concentré. La flash-chromatographie sur silice (heptane/acétate d'éthyle : 2/1) fournit le produit de couplage attendu (0,35 g, Rendement : 88 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 2,73 (m,2H) ; 3,14 (m,2H) ; 4,02 (s,2H) ; 6,98-7,15 (m,4H) ; 7,40 (s,1H) ; 7,64 (s large,NH), 8,07 (s,1H).

Le produit de couplage précédent (0,35 g, 1,0 mmol) est traité par un mélange de 4-bromobutyrate d'éthyle (0,39 g, 2,0 mmol), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,0 mmol, 0,54 g) et de KI (0,16 g, 1 mmol), dans de l'acétone (9,6 ml) pendant 5 heures au reflux.

Du 4-bromobutyrate d'éthyle (0,39 g) ainsi que du KI (0,16 g) sont rajoutés et la masse réactionnelle est encore agitée 4h au reflux avant d'être concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans l'éther éthylique et l'insoluble est filtré. Le filtrat concentré est purifié par chromatographie sur silice (heptane/acétate d'éthyle : 2/1). On obtient 0,17 g du produit attendu (Rendement : 36 %).

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 1,22 (t,3H) ; 1,92 (m,2H) ; 2,31 (m,2H) ; 2,72 (m,2H) ; 2,92 (m,1H) ; 3,09 (m,2H) ; 3,86 (d,1H) ; 3,96 (d,1H) ; 4,09 (q,2H) ; 4,23 (m,1H) ; 6,97-7,13 (m,4H) ; 7,18 (s,1H) ; 7,55 (s,1H).

L'ester ainsi obtenu (0,17 g, 0,365 mmol) est alors traité par un mélange de NaOH (44 mg, 0,11 mol) dans du méthanol (7,3 ml) et de l'eau (3,6 ml) pendant 18 heures à la température ambiante. Les solvants sont évaporés et le résidu est repris avec de l'eau. Après acidification à pH 3,8 (pH mètre) avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraction avec de l'éther éthylique et séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), le résidu d'évaporation obtenu (110 mg) est purifié par flash chromatographie sur silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5). On obtient un solide jaune (90 mg, 72 %).

F=144-145°C

RMN  $^1\text{H}$  -  $\text{CDCl}_3$  -  $\delta(\text{ppm})$  : 1,84 (m,2H) ; 2,29 (t,2H) ; 2,62-2,69 (m,2H) ; 2,96-3,02 (m,2H) ; 3,15 (t,2H) ; 3,86 (s,2H) ; 5,08 (s large, NH et  $\text{CO}_2\text{H}$ ) ; 6,90-7,03 (m,3H) ; 7,05-7,15 (m,3H).

### Exemple 54

Acide 4-[6-(4-fluorophényl)-3-oxo-indan-5-ylamino]butyrique

On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange du produit obtenu à l'étape a de l'exemple 63 (0,5 g, 1,55 mmol), de tétrakistriphénylphosphine palladium (46 mg), de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,33 g, 3,11 mmol), d'eau (1,2 ml), de toluène



(6,8 ml) et d'acide *p*-fluorophénylboronique (0,24 g, 1,72 mmol). Du catalyseur (46 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg) et de l'acide *p*-fluorophénylboronique (48 mg) sont rajoutés puis la masse réactionnelle est agitée encore une heure au reflux. Après ajout d'éther éthylique, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrée. La flash-chromatographie (heptane/acétate d'éthyle : 1/1) fournit un solide vitreux (0,59 g) que l'on disperse dans un mélange heptane/acétate d'éthyle : 2/1 pour obtenir 0,37 g (Rendement : 71 %) du produit de découpage souhaité.

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 2,73-2,80 (m,2H) ; 3,13-3,20 (m,2H) ; 7,22-7,27 (m,2H) ; 7,31-7,38 (m,2H) ; 7,42 (s,1H) ; 7,84 (s large, NH) ; 8,53 (s,1H).

Le produit de couplage précédent (0,37 g, 1,1 mmol) est traité par un mélange de 4-bromobutyrate d'éthyle (0,43 g, 2,2 mmol), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,6 g, 4,4 mmol), de KI (0,18 g, 1,1 mmol) dans de l'acétone (10,6 ml) pendant 5h au reflux. Du bromoester (0,43 g) et du KI (0,18 g) sont rajoutés et la masse réactionnelle est encore agitée 4h au reflux avant d'être concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris avec de l'éther éthylique et l'insoluble est filtré. Le filtrat concentré est purifié par chromatographie sur silice (heptane/acétate d'éthyle : 3/1). On obtient 0,28 g de produit attendu (56 %).

RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 1,19 (t,3H) ; 1,63-1,79 (m,2H) ; 2,06-2,31 (m,2H) ; 2,56 (m,1H) ; 2,74-2,83 (m,2H) ; 3,18-3,25 (m,2H) ; 3,80 (m,1H) ; 4,04 (q,2H) ; 7,09-7,18 (m,2H) ; 7,25-7,31 (m,2H) ; 7,52 (s,1H) ; 7,59 (s,1H).

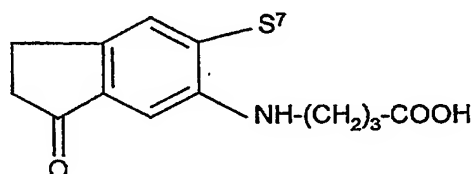
L'ester ainsi obtenu (0,28 g, 0,62 mmol) est alors traité par un mélange de soude (74 mg, 1,85 mmol) dans du méthanol (12,4 ml) et de l'eau (6,2 ml) pendant 18h à la température ambiante. Les solvants sont évaporés et le résidu est repris avec de l'eau. Après acidification à pH 4,2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraction avec de l'éther éthylique et séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), le résidu d'évaporation obtenu (180 mg) est purifié par flash-chromatographie sur silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5). On obtient un solide jaune (150 mg, 75 %).

F=148-150°C

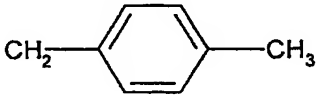
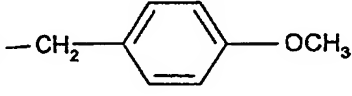
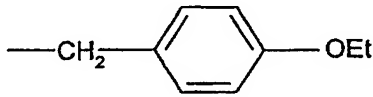

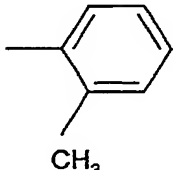
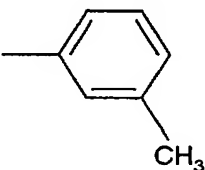
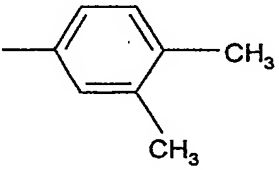
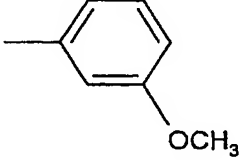
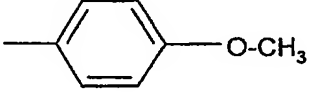
RMN <sup>1</sup>H - CDCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 1,89 (m,2H) ; 2,40 (t,2H) ; 2,65-2,72 (m,2H) ; 3,00-3,06 (m,2H) ; 3,18 (t,2H) ; 6,96 (s,1H) ; 7,10-7,18 (m,3H) ; 7,31-7,39 (m,2H).

Suivant les protocoles de préparation des dérivés exemple 52 et exemple 54 sont préparés les dérivés du tableau G suivant :

TABLEAU G



| Exemple | S <sup>7</sup> | F(°C)       | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)  |
|---------|----------------|-------------|---|
| 51      |                | 149-<br>151 | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,72-2,04 (2H, m) ; 2,27-2,57 (2H, m) ; 2,57-2,82 (2H, m) ; 2,90-3,10 (2H, m) ; 3,10-3,36 (2H, m) ; 4,49-6,48 (2H, s large) ; 6,99 (1H, s) ; 7,14 (1H, s) ; 7,35-7,61 (2H, m) ; 7,61-7,86 (2H, m). |
| 52      |                | 144-<br>145 | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,84 (m, 2H) ; 2,29 (t, 2H) ; 2,62-2,69 (m, 2H) ; 2,96-3,02 (m, 2H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,86 (s, 2H) ; 5,08 (s large, NH et CO <sub>2</sub> H) ; 6,90-7,03 (m, 3H) ; 7,05-7,15 (m, 3H).               |
| 53      |                | 165-<br>167 | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,74-1,99 (2H, m) ; 2,21-2,40 (2H, m) ; 2,51-2,73 (2H, m) ; 2,88-3,07 (2H, m) ; 3,09-3,24 (2H, m) ; 3,73-3,87 (2H, m) ; 3,88 (3H, s) ; 6,80-6,94 (3H, m) ; 6,96-7,06 (1H, m) ; 7,11-7,23 (2H, m).  |
| 54      |                | 148-<br>150 | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,89 (m, 2H) ; 2,40 (t, 2H) ; 2,65-2,72 (m, 2H) ; 3,00-3,06 (m, 2H) ; 3,18 (t, 2H) ; 6,96 (s, 1H) ; 7,10-7,18 (m, 3H) ; 7,31-7,39 (m, 2H).   |
| 55      |                | 132         | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1,76 (2H, m) ; 2,21 (2H, m) ; 2,48 (2H, m) ; 2,89 (2H, m) ; 3,08 (2H, m) ; 3,92 (2H, s) ; 5,27 (1H, m élargi) ; 6,66 (1H, s) ; 7,08 (2H, m) ; 7,32 (2H, m) ; 12,06 (1H, s élargi).               |
| 56      |                | 168         | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1,75 (2H, m) ; 2,22 (2H, m) ; 2,52 (2H, m) ; 2,90 (2H, m) ; 3,08 (2H, m) ; 3,96 (2H, s) ; 5,26 (1H, m élargi) ; 6,67 (1H, s) ; 6,82-7,24 (4H, m) ; 12,02 (1H, s élargi).                         |

|    |   |     |  |
|----|---|-----|--|
| 57 |    | 158 | (DMSO-d6) : 1,99 (2H, m) ; 2,41 (2H, m) ; 2,49 (3 H, s) ; 2,84 (2 H, m) ; 3,18 (2 H, m) ; 3,31 (2 H, m) ; 4,05 (2 H, s) ; 7,09 (1 H, s) ; 7,15-7,38 (4 H, m) ; 7,43 (1 H, s)<br>NB : 2 H échangeables, s très élargi de 3,0 à 5,0.                             |
| 58 |    | 160 | (DMSO-d6) : 1,76 (2 H, m) ; 2,24 (2 H, m) ; 2,51 (2 H, m) ; 2,86 (2 H, m) ; 3,07 (2 H, m) ; 3,71 (3 H, s) ; 3,83 (2 H, s) ; 5,11 (1 H, m élargi) ; 6,65 (1 H, s) ; 6,86 (2 H, m) ; 6,99 (1 H, s) ; 7,15 (2 H, m) ; 12,08 (1 H, s très élargi).                 |
| 59 |    | 146 | (DMSO-d6) : 1,29 (3 H, m) ; 1,76 (2 H, m) ; 2,24 (2 H, m) ; 2,51 (2 H, m) ; 2,86 (2 H, m) ; 3,07 (2 H, m) ; 3,83 (2 H, s) ; 3,97 (2 H, m) ; 5,11 (1 H, m élargi) ; 6,65 (1 H, s) ; 6,84 (2 H, m) ; 6,99 (1 H, s) ; 7,12 (2 H, m) ; 12,09 (1 H, s très élargi). |
| 60 |    | 158 | (DMSO-d6) : 0,93-1,71 (8 H, m) ; 1,80 (2H, m) ; 1,99 (1 H, m) ; 2,31 (3 H, m) ; 2,44 (2 H, m) ; 2,69 (1 H, m) ; 2,92 (2 H, m) ; 3,10 (2 H, m) ; 4,93 (1 H, m élargi) ; 6,61 (1 H, s) ; 7,21 (1 H, s) ; 12,04 (1 H, s élargi).                                  |
| 61 |   | -   | (DMSO-d6) : 1,65 (2 H, m) ; 2,05 (3 H, s) ; 2,18 (2 H, m) ; 2,59 (2 H, m) ; 2,95 (2 H, m) ; 3,07 (2 H, m) ; 4,21 (1 H, m élargi) ; 6,78 (1 H, s) ; 7,06 (1 H, s) ; 7,11 (1 H, m) ; 7,21-7,45 (3 H, m) ; 12,05 (1 H, s très élargi).                            |
| 62 |  | -   | (DMSO-d6) : 1,70 (2 H, m) ; 2,23 (2 H, m) ; 2,36 (3 H, s) ; 2,60 (2 H, m) ; 2,95 (2 H, m) ; 3,07 (2 H, m) ; 4,66 (1 H, m élargi) ; 6,77 (1 H, s) ; 7,15 (1 H, s) ; 7,16-7,27 (3 H, m) ; 7,37 (1 H, m) ; 12,07 (1 H, s très élargi).                            |
| 63 |  | -   | (DMSO-d6) : 1,70 (2 H, m) ; 2,24 (2 H, m) ; 2,26 (6 H, s) ; 2,58 (2 H, m) ; 2,93 (2 H, m) ; 3,09 (2 H, m) ; 4,64 (1 H, m élargi) ; 6,75 (1 H, s) ; 7,13 (1 H, s) ; 7,14-7,33 (3 H, m) ; 12,05 (1 H, s très élargi).  |
| 64 |  | -   | (DMSO-d6) : 1,71 (2 H, m) ; 2,24 (2 H, m) ; 2,58 (2 H, m) ; 2,95 (2 H, m) ; 3,07 (2 H, m) ; 3,79 (3 H, s) ; 4,75 (1 H, m élargi) ; 6,77 (1 H, s) ; 6,98 (1 H, m) ; 7,18 (1 H, s) ; 7,40 (1 H, m) ; 7,47-7,73 (2 H, m) ; 12,05 (1 H, s très élargi).            |
| 65 |  | -   | (DMSO-d6) : 1,71 (2 H, m) ; 2,23 (2 H, m) ; 2,58 (2 H, m) ; 2,95 (2 H, m) ; 3,06 (2 H, m) ; 3,80 (3 H, s) ; 4,67 (1 H, m élargi) ; 6,75 (1 H, s) ; 7,05 (2 H, m) ; 7,13 (1 H, s) ; 7,35 (2 H, m) ; 12,08 (1 H, s très élargi).                                 |

**Exemple 66****Etape a :** 3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-propanoate d'éthyle

A une solution d'ester éthylique de 3-(4-méthoxyphényl)propanoïque (113,9 g ; 0,545 mol) dans 900 ml de chloroforme. On additionne goutte à goutte à 25°C pendant 3h, 87,5 g de brome. On verse dans l'eau, décante la phase organique qu'on lave par une solution à 10% d'hydrosulfite de sodium. Après séchage et évaporation des solvants, on recueille une huile jaune (154g ; 98%).  
RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ(ppm) : 1,22 (3H, m) ; 2,56 (2H, m) ; 2,85 (2H, m) ; 3,85 (3H, s) ; 4,11 (2H, m) ; 6,81 (1H, m) ; 7,09 (1H, m) ; 7,38 (1H, m).

**Etape b :** acide 3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl) propanoïque.

154 g (0,535 mol) de 3-(3-Bromo-4-méthoxy-phényl)propanoate d'éthyle sont mélangés à 45g (0,8 mol) d'hydroxyde de potassium, 600 ml de méthanol et 300 ml d'eau. L'ensemble est chauffé 3 heures à reflux, puis le méthanol est évaporé. La solution obtenue est lavée à l'éther ; la phase aqueuse est acidifiée et extraite à l'éther. La phase organique séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), les solvants sont évaporés : solide blanc (132,7g ; 96%).

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 2,64 (2H, m) ; 2,87 (2H, m) ; 3,86 (3H, s) ; 6,82 (1H, m) ; 7,10 (1H, m) ; 7,39 (1H, m) ; 11,17 (1H, s très élargi).

**Etape c :** chlorure de l'acide 3-(3-Bromo-4-méthoxy-phényl) propanoïque

A une solution de 51,8 g (0,2 mol) d'acide 3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propanoïque dans 700ml de chloroforme, on additionne une solution de 102,4 g (0,86 mol) de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé 4h à reflux, puis le solvant est évaporé. On obtient 53 g.

RMN<sup>1</sup>H -CHCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 2,92 (2H, m) ; 3,16 (2H, m) ; 3,87 (3H, s) ; 6,83 (1H, m) ; 7,10 (1H, m) ; 7,37 (1H, m).

**Etape d :** 5-Bromo-6-méthoxy-indane-1-one

48g (0,18mol) de chlorure d'acide 3-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)propanoïque sont dissous dans 500ml de dichlorométhane. On additionne par petites quantités 72 g (0,54mol) de chlorure d'aluminium. Le milieu réactionnel

est agité 2h, puis versé dans l'eau et décanté. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et le solvant évaporé : (39,8g). On triture sous éthanol, filtre, sèche (25g ; 63%)

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 2,69 (2H, m) ; 3,05 (2H, m) ; 3,91 (3H, s) ; 7,17 (1H, s) ; 7,68 (1H, s).

#### Etape e : 5-Bromo-6-hydroxy-indane-1-one

A une solution de 28,3g (0,117mol) de 5-Bromo-6-méthoxy-indane-1-one dans 500ml de toluène, on additionne 46,7g (0,35mol) de chlorure d'aluminium par portions. On chauffe le mélange réactionnel 15min à reflux, puis on verse dans l'eau et décante (produit peu soluble).

On filtre le solide en suspension et évapore les solvants. Le résidu solide est purifié par flash chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH : 98:2), on obtient 22g de solide (83%) PF 210°C.

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 2,69 (2H, m) ; 3,06 (2H, m) ; 5,73 (1H, s) ; 7,33 (1H, s) ; 7,63 (1H, s).

#### Etape f : 4-(6-Bromo-3-oxo-indane-5-yloxy)-butyrate d'éthyle

On chauffe pendant 30min à 56°C, un mélange de 4,2g (0,0185mol) de 5-bromo-6-hydroxy-indane-1-one, 150ml d'acétone et de 9g (0,0276mol) de carbonate de césium. 5,4g (0,0227mol) de 4-bromobutyrate d'éthyle sont additionnés goutte à goutte, puis on chauffe à reflux 7h.

On verse sur une solution d'acide chlorhydrique normale et extrait à l'éther. La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), et les solvants sont évaporés. Le résidu est trituré sous hexane : solide PF = 95°C (5g ; 79%)

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 1,25 (3H, m) ; 2,17 (2H, m) ; 2,57 (2H, m) ; 2,70 (2H, m) ; 4,09 (2H, m) ; 4,14 (2H, m) ; 7,16 (1H, s) ; 7,69 (1H, s).

#### Etape g : 4-[3-oxo-6-(4-trifluorométhylphényl)-indane-5-yloxy]-butyrate d'éthyle

Un mélange de 1,2g (3,5mmol) de 4-(6-Bromo-3-oxo-indane-5-yloxy)-butyrate d'éthyle, 25ml de toluène, 3,9 ml d'une solution de bicarbonate de sodium (à 2mol par litre), 5ml d'éthanol, 0,8g (42mmol) d'acide 4(trifluorométhyl)-

phényl-boronique et de 77mg (0,007mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)-palladium(0) est chauffé à reflux pendant 2h. On verse dans un mélange de 30ml d'eau, 8ml d'ammoniaque et 10ml d'une solution de carbonate de sodium (2mol par litre). On extrait à l'éther, après séchage et évaporation, on recueille 1,4g de produit purifié par flash chromatographie : dichlorométhane:méthanol (98:2) (1,22g, 84%)

RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 1,23 (3H, m) ; 2,04 (2H, m) ; 2,36 (2H, m) ; 2,74 (2H, m) ; 3,11 (2H, m) ; 4,04 (2H, m) ; 4,10 (2H, m) ; 7,28 (1H, s) ; 7,39 (1H, s) ; 7,56-7,85 (4H, m).

Etape h : Acide 4-[3-oxo-6-(4-trifluorométhyl-phényl)-indane-5-yloxy]-butyrique

1,2g (3mmol) de 4-[3-oxo-6-(4-trifluorométhylphényl)-indane-5-yloxy]-butyrate d'éthyle sont mélangés à 250mg (45mmol) d'hydroxyde de potassium, 40ml de méthanol et 10ml d'eau. L'ensemble est chauffé 2h à reflux, puis le méthanol est évaporé. La solution obtenue est lavée à l'éther ; la phase aqueuse est acidifiée et extraite par le dichlorométhane. La phase organique séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), les solvants sont évaporés : solide jaune (0,95g). La purification du composé par flash chromatographie : dichlorométhane:méthanol (98:2), (0,56g ; 50%).

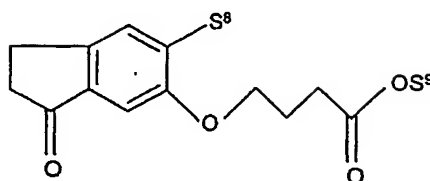
RMN  $^1\text{H}$  - $\text{CHCl}_3$  -  $\delta$  (ppm) : 2,05 (2H, m) ; 2,42 (2H, m) ; 2,75 (2H, m) ; 3,11 (2H, m) ; 4,06 (2H, m) ; 7,28 (1H, s) ; 7,39 (1H, s) ; 7,55-7,77 (4H, m)

N.B. : H acide non observé.

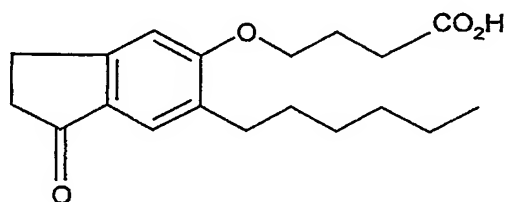
### **Exemples 67 à 69**

Dans le tableau H suivant, ont été recueillis les exemples 67 à 69 supplémentaires préparés à partir du composé obtenu intermédiairement à l'étape f) de l'exemple 66.

TABLEAU H



| Exemple | S <sup>8</sup>           | S <sup>9</sup>                | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)  |
|---------|--------------------------|-------------------------------|---|
| 67      | 4-fluorophényle          | H                             | (DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1,76-2,04 (2H, m) ; 2,21-2,35 (2H, m) ; 2,59-2,73 (2H, m) ; 2,94-3,12 (2H, m) ; 3,95-4,16 (2H, m) ; 7,15-7,33(3H, m) ; 7,45-7,64 (3H, m) ; 12,13 (1H, s large).                  |
| 68      | 4-trifluorométhylphényle | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | (CDCl <sub>3</sub> ) : 0,99-1,23 (3H, m) ; 1,80-2,02 (2H, m) ; 2,13-2,32 (2H, m) ; 2,50-2,71 (2H, m) ; 2,86-3,09 (2H, m) ; 3,78-4,11 (4H, m) ; 7,07-7,21 (2H, m) ; 7,42-7,68 (4 H, m).                    |
| 69      | 3,4-dichlorophényle      | H                             | (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,95-2,17 (2H, m) ; 2,37-2,58 (2H, m) ; 2,67-2,86 (2H, m) ; 3,05-3,22 (2H, m) ; 3,95-4,18 (2H, m) ; 7,27-7,30 (1H, m) ; 7,32-7,40 (2H, m) ; 7,45-7,52 (1H, m) ; 7,60-7,64 (1H, m). |

**Exemple 70**

5

**Etape a :**

On refroidit à 0°C une suspension de 6-hydroxy-5-méthoxy-1-indanone (1,5 g ; 8,42 mmol) dans de la pyridine (4 ml) puis ajoute l'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,6 ml ; 9,51 mmol ; 1,1 eq). Le mélange est agité 1 heure puis versé dans de l'acide chlorhydrique 2N glacé. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées et concentrées.

La flash-chromatographie (30% AcOEt/heptane) fournit le produit attendu (1,34 g, Rendement : 51 %) sous forme d'une poudre beige.

RMN<sup>1</sup>H – CDCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 2,63-2,79 (2H, m) ; 3,04-3,22 (2H, m) ; 4,00 (3H, s) ; 7,06 (1H, s) ; 7,58 (1H, s).

Etape b :

A un mélange sous azote et à température ambiante du produit issu de l'étape a (1,34 g ; 4,32 mmol), de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium II (110 mg) dans du DMF sec (20 ml), on ajoute rapidement le bromure d'hexylzinc en solution 0,5N dans le tétrahydrofurane (14 ml ; 7 mmol ; 1,63 eq).

La réaction est légèrement exothermique et la température du mélange réactionnel monte jusqu'à 37°C. Après 35 minutes d'agitation, le mélange est versé dans de l'eau glacée (100 ml) contenant de l'acide chlorhydrique 1 N (10 ml) et de l'éther.

Un insoluble est filtré et la phase aqueuse est extraite encore deux fois avec de l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées et concentrées.

La flash-chromatographie (20 % AcOEt/heptane) fournit le produit attendu (0,2 g, Rendement : 19%) sous forme d'une poudre beige.

RMN<sup>1</sup>H – CDCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,76-0,98 (3 H, m) ; 1,15-1,41 (4H, m) ; 1,45-1,71 (4H, m) ; 2,49-2,74 (4H, m) ; 2,98-3,17 (2H, m) ; 3,89 (3H, s) ; 6,83 (1H, s) ; 7,52 (1H, s).

Etape c :

On chauffe dans un bain à 100°C pendant 2 heures un mélange dans le toluène (5 ml) du produit issu de l'étape b (0,2 g ; 0,81 mmol) et de AlCl<sub>3</sub> (0,27 g ; 2,0 mmol ; 2,5 eq). Le mélange est versé dans de l'eau glacée contenant de l'acide chlorhydrique concentré et de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite encore deux fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées et concentrées. On obtient une poudre beige (0,14 g).

RMN<sup>1</sup>H – CDCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,76-0,96 (3H, m) ; 1,16-1,45 (4H, m) ; 1,48-1,71 (4H, m) ; 2,54-2,72 (4H, m) ; 2,96-3,13 (2H, m) ; 6,74-6,89 (1H, s large) ; 6,82 (1H, s) ; 7,55 (1H, s).

Etape d : Acide 4-(6-hexyl-1-oxo-indan-5-yloxy)butyrique



On chauffe au reflux pendant 7 heures un mélange du produit issu de l'étape c (0,14 g, 0,60 mmol), de 4-bromobutyrate d'éthyle (0,18 g ; 0,92 mmol ; 1,5 eq), de carbonate de césium (0,30 g ; 0,92 mmol ; 1,5 eq) dans de l'acétone (2 ml). Le mélange est ensuite versé dans de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées et concentrées.

La flash-chromatographie (30% AcOEt/heptane) fournit le produit sous forme d'une huile marron (50 mg, Rendement : 24 %).

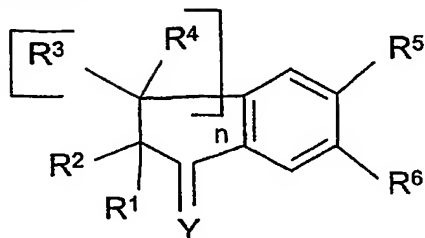
Ce produit est repris dans du méthanol (2 ml) et traité avec de la soude 1 N (0,4 ml) pendant 1 heure. Le mélange est versé dans de l'acide chlorhydrique 1 N glacé et de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite encore deux fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau et séchées. Le résidu d'évaporation est recristallisé dans du cyclohexane. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux brillants incolores (16,7 mg).

F = 122°C.

RMN<sup>1</sup>H – CDCl<sub>3</sub> - δ (ppm) : 0,76-0,97 (3H, m) ; 1,11-1,92 (8H, m) ; 2,06-2,29 (2H, m) ; 2,48-2,73 (6H, m) ; 2,92-3,12 (2H, m) ; 3,96-4,24 (2H, m) ; 6,81 (1H, s) ; 7,52 (1H, s).

## REVENDEICATIONS

1. Composés de formule :



5 dans laquelle :

n est un entier choisi parmi 1, 2 et 3 ;

Y représente O ; -N-OR<sup>9</sup> où R<sup>9</sup> représente H ou un groupe aliphatique hydrocarboné saturé ; CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> où R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup>, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique hydrocarboné saturé ;

10 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentent H ou une chaîne hydrocarbonée saturée aliphatique ; ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée, éventuellement substituée ;

les radicaux R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, identiques ou différents, prennent l'une quelconque des significations données ci-dessus pour R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, ou bien

15 R<sup>1</sup> et le groupe R<sup>4</sup> porté par le carbone en alpha de CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> ne représentent rien ; et une double liaison relie le carbone CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> au carbone CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> situé en alpha ; ou bien

l'un des radicaux R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forme avec l'un des radicaux R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée, éventuellement substitué ;

20 l'un de R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représente W, l'autre représente Z qui est choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé ; un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ; un radical -alk-Cy où alk représente une chaîne alkylène et Cy représente un radical hétérocyclique ou carbocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique, éventuellement substitué ;

25 W représente -X-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ; -X-L-Tét où X et L sont tels que définis ci-dessous et Tét représente tétrazole éventuellement substitué ; où

L représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée ou insaturée, éventuellement substituée et/ou éventuellement interrompue par arylène, éventuellement substitué ;

5 X représente O ;  $\text{NR}^8$  où  $\text{R}^8$  représente H ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ; un groupe  $-\text{CO}-\text{R}'$  ou  $-\text{SO}_2-\text{R}'$  dans lequel  $\text{R}'$  prend l'une quelconque des significations données ci-dessous pour  $\text{R}^7$  à l'exception de H ; ou  $\text{R}^8$  représente un groupe carbocyclique aromatique éventuellement substitué ; ou X représente  $\text{S}(\text{O})_m$  où m est choisi parmi 0, 1 et 2 ;

10  $\text{R}^7$  représente H ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ou insaturé ; un groupe carbocyclique saturé, insaturé ou/et aromatique, éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou/et aromatique éventuellement substitué, et leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

15

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène et alkyle.

20

3. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que n représente 1 ou 2.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que  $\text{R}^7$  représente H ou alkyle.

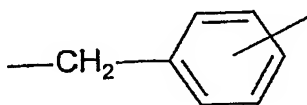
25

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que W représente  $-\text{X}-\text{L}-\text{Tét}$  où Tét représente tétrazolyne éventuellement substitué.

30

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que L représente alkylène, alcénylène ou bien  $-\text{alk}^\circ-\text{Ar}^\circ$  où  $\text{alk}^\circ$  représente alkylène et  $\text{Ar}^\circ$  représente phénylène, éventuellement substitué.

7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que L représente



8. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que  
 5 Z représente alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;  
 alcényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; alcynyle,  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; phényle  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; cycloalkyle,  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; hétéroaryle mono- ou  
 10 bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; -alk<sup>1</sup>-Cy<sup>1</sup> où  
 alk<sup>1</sup> représente alkylène, de préférence CH<sub>2</sub>, et Cy<sup>1</sup> représente phényle,  
 éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un radical T, ou bien Cy<sup>1</sup>  
 représente cycloalkyle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un  
 radical T ; T étant choisi parmi alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy  
 15 éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; et cyano.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que n = 1 ; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>  
 et R<sup>4</sup> représentent un atome d'hydrogène ; Y représente O ; R<sup>5</sup> représente (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcynyle ; -alk<sup>1</sup>-Cy<sup>1</sup> où alk<sup>1</sup> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène et Cy<sup>1</sup>  
 20 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T où T  
 est tel que défini à la revendication 7 ; R<sup>6</sup> représente W dans lequel X représente  
 O ou NH ; et L représente (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène.

10. Composés selon la revendication 8 ou 9, caractérisés en ce que X représente  
 25 NH ; et R<sup>5</sup> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle.

11. Composés selon la revendication 8 ou 9, caractérisés en ce que X représente  
 O ; et R<sup>5</sup> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcynyle ; et -alk<sup>1</sup>-Cy<sup>1</sup> où alk<sup>1</sup>  
 représente (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène et Cy<sup>1</sup> représente phényle.

12. Composés selon la revendication 8 ou 9, caractérisés en ce que Z représente alkyle, éventuellement substitué par cyano ; phényle, éventuellement substitué par trifluorométhyle, par halogène, par alkyle ou par alcoxy ; phénylalkyle où phényle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, alkyle ou alcoxy ;  
5 alcynyle ; cycloalkylalkyle.

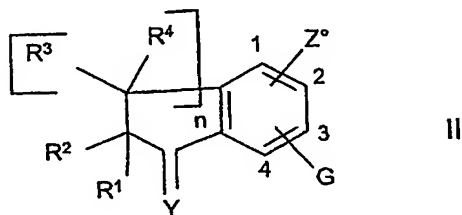
13. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé choisi parmi les composés de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et/ou leurs dérivés, solvates et stéréoisomères  
10 pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions, en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

14. Médicament comprenant au moins un composé de formule I selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 12 et/ou ses dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions, et éventuellement un ou plusieurs excipients et/ou adjuvants.

15. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des  
20 revendications 1 à 12 et/ou ses dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un sujet souffrant d'une maladie ou condition médiée par une insuffisance d'activité des isoformes PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  dans leur rôle de régulation de la lipidémie et de la  
25 glycémie.

16. Utilisation selon la revendication 15 de composés de formule I selon l'une  
quelconque des revendications 1 à 12 et/ou et/ou ses dérivés, solvates et stéréoisomères physiologiquement acceptables, y compris leurs mélanges en  
30 toutes proportions, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

17. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II :



5 dans laquelle :

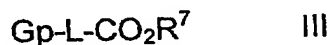
$R^1, R^2, R^3, R^4, n$  et  $Y$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I,

$G$  représente  $-XH$  où  $X$  est  $S$  ou  $O$ ,  $NHCOCF_3$  ou  $NHR^8$ ,  $R^8$  étant tel que défini pour la formule I à la revendication 1 ;

et  $Z^\circ$  est un radical précurseur de  $Z$  ou bien  $Z^\circ$  représente  $Z$ ,  $Z$  étant tel que défini

10 pour la formule I à la revendication 1,  $Z^\circ$  et  $G$  étant situés en positions 2 et 3 du noyau phényle ;

avec un composé de formule III :

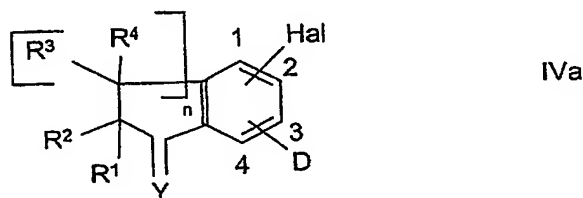


dans laquelle  $R^7$  et  $L$  sont tels que définis à la revendication 1 pour la formule I et

15  $Gp$  représente un groupe partant, en présence d'une base.

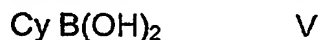
18. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 dans lequel  $Z$  représente  $Cy$  où  $Cy$  désigne un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, caractérisé en

20 ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule IVa :



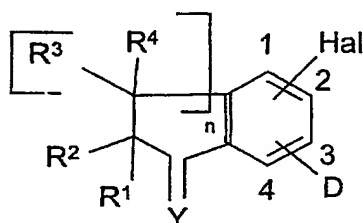
dans laquelle  $D$  représente  $-NH-CO-CF_3$  ou  $-X-L-CO_2R^7$ , et  $R^1, R^2, R^3, R^4, X, L, Y, R^7$  et  $n$  sont tels que définis pour la formule I à la revendication 1, et  $Hal$

représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode ou de brome, les groupes -Hal et D étant situés en position 2 ou 3, avec un acide arylboronique ou hétéroarylboronique de formule V :



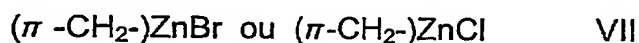
- 5 dans laquelle le groupe Cy porte éventuellement un ou plusieurs substituants, en présence d'un complexe du palladium 0 et d'une base organique ou minérale.

19. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 dans lequel Z représente  $-\text{CH}_2-\pi$  où  $\pi$  représente alkyle ; alcényle ; alcynyle ;  $\text{Cy}^1$ ,  $\text{Cy}^1$  étant tel que défini pour Cy à la revendication 1 ; ou  $-\text{alk}^2-\text{Cy}^1$ ,  $\text{alk}^2$  représentant alkylène et  $\text{Cy}^1$  étant tel que défini ci-dessus, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule IVa :



IVa

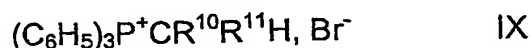
- 15 dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $X$ ,  $L$ ,  $\text{R}^7$  et  $D$  sont tels que définis à la revendication 17 et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode ou de brome, -Hal et D étant situés en position 2 ou 3, avec un composé de formule VII



- 20 dans laquelle  $\pi$  est tel que défini ci-dessus, en présence d'un complexe du palladium, tel que le bis(triphénylphosphine)dichloropalladium.

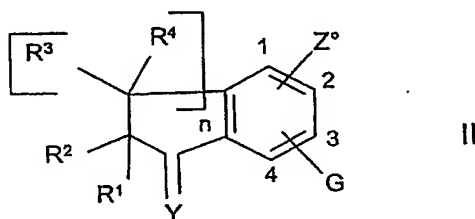
20. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle Y représente N-OH, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction du composé de formule I correspondant dans lequel  $Y=O$  avec un sel d'hydroxylamine en présence d'un sel de métal alcalin.

21. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle Y représente  $CR^{10}R^{11}$  où  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé correspondant de formule I dans laquelle Y représente O avec un composé de formule IX.



en présence d'une base.

22. Composés de formule II :



dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_6$ , tel que méthyle ;  $Z^\circ$  représente I, Br ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{10}$  ; et G représente  $-OH$  ;  $-SH$  ;  $-NH_2$  ;  $-OCH_3$  ;  $-NH-CO-CH_3$  ;  $-NH-CO-CF_3$  ; leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

23. Composés selon la revendication 22 choisis parmi :

la 2,2-diméthyl-5-n-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one ;

la 5-n-hexyl-6-hydroxy-indan-1-one ;

la 5-n-hexyl-6-mercapto-indan-1-one ;

la 5-iodo-6-méthoxy-indan-1-one ;

la 5-bromo-6-amino-indan-1-one ;

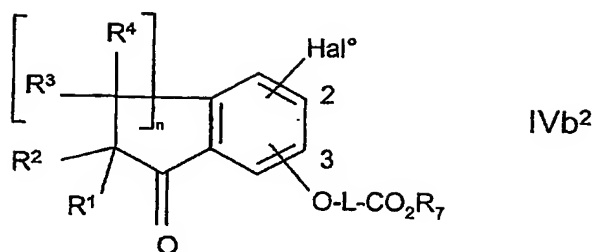
la 5-bromo-6-hydroxy-indan-1-one ;

la 2,2-diméthyl-5-n-hexyl-6-méthoxy-indan-1-one ; et

la 5-bromo-6-trifluorométhylcarbonylamino-indan-1-one.

24. Composés de formule IVb<sup>2</sup> :

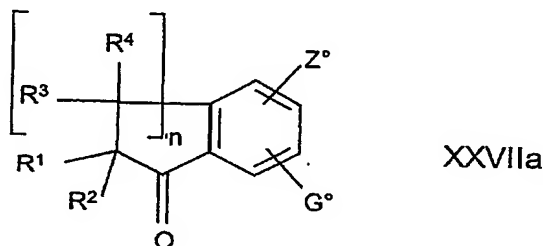




dans laquelle :

- R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tel que -CH<sub>3</sub> ; Hal° représente un atome d'halogène, tel qu'un atome d'iode ; L et R<sup>7</sup> sont tels que définis à la revendication 1, étant entendu que Hal° et -O-L-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> sont situés en position 2 ou 3 et leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.
25. Composés selon la revendication 24 dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont des atomes d'hydrogène ; Hal° représente un atome de brome ou d'iode et est situé en position 2 ; et -O-L-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> est situé en position 3.

26. Composés de formule XXVIIa :

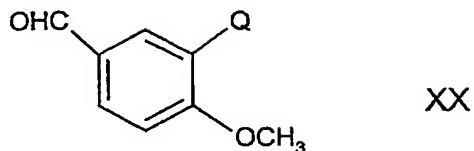


dans laquelle

- R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou -CH<sub>3</sub> ; Z° est tel que défini à la revendication 11 pour la formule II ; et G° représente NO<sub>2</sub> et leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

27. Composé selon la revendication 26 qui est la 5-bromo-6-nitro-indan-1-one.

28. Composés de formule XX :



dans laquelle Q représente 1-alcynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, de préférence 1-hexynyle et leurs dérivés, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, ainsi  
5 que leurs mélanges en toutes proportions.

29. Composés intermédiaire dans la préparation des composés de formule I choisis parmi :

- la 5-méthoxy-6-trifluorométhylsulfonyloxy-indan-1-one ;
- 10 la 5-méthoxy-6-bromo-indan-1-one ; et
- la 5-hydroxy-6-bromo-indan-1-one.

28. Composés intermédiaire dans la préparation des composés de formule I choisis parmi :

- la 5-méthoxy-6-trifluorométhylsulfonyloxy-indan-1-one ;
- 5 la 5-méthoxy-6-bromo-indan-1-one ; et
- la 5-hydroxy-6-bromo-indan-1-one.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

reçue le 18/02/03

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 4.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

|   |                    |
|---|--------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | BFF 02/0056 030318 |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL                |                    |

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux acides carboxyliques et dérivés pour le traitement et la prévention du diabète et des dyslipémies.

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

MERCK SANTE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

|                                       |                      |                                     |          |  |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 1 |                      | Nom                                 | ADJE     |  |
|                                       |                      | Prénoms                             | Nathalie |  |
| Adresse                               | Rue                  | 17 allée des Anémones               |          |  |
|                                       | Code postal et ville | 69740 GENAS                         | FRANCE   |  |
|                                       |                      | Société d'appartenance (facultatif) |          |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> 2 |                      | Nom                                 | BRUNET   |  |
|                                       |                      | Prénoms                             | Michel   |  |
| Adresse                               | Rue                  | 17 allée des Bleuets                |          |  |
|                                       | Code postal et ville | 69780 TOUSSIEU                      | FRANCE   |  |
|                                       |                      | Société d'appartenance (facultatif) |          |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> 3 |                      | Nom                                 | ROCHE    |  |
|                                       |                      | Prénoms                             | Didier   |  |
| Adresse                               | Rue                  | 17 rue Antoine Lumière              |          |  |
|                                       | Code postal et ville | 69008 LYON                          | FRANCE   |  |
|                                       |                      | Société d'appartenance (facultatif) |          |  |

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**

**DU (DES) DEMANDEUR(S)**

**OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 13 janvier 2003

Ph. BLOT  
n° 98-0404

reçue le 18/02/03



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 / 4

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 270601

|   |                      |   |  |
|---|----------------------|---|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif)   |                      | BFF 02/0056   |  |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL  |                      | 0300318   |  |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  |                      |   |  |
| Nouveaux acides carboxyliques et dérivés pour le traitement et la prévention du diabète et des dyslipémies.                             |                      |   |  |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :  |                      |   |  |
| MERCK SANTE   |                      |   |  |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :   |                      |   |  |
| 1 Nom   |                      | ZEILLER   |  |
| Prénoms   |                      | Jean Jacques  |  |
| Adresse   | Rue                  | 25 rue Laurent Carle                                    |  |
|   | Code postal et ville | 69008 LYON FRANCE                                       |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |   |  |
| 2 Nom   |                      | YVON  |  |
| Prénoms   |                      | Stéphane  |  |
| Adresse   | Rue                  | 47 avenue Vallioud, Le Crépon                           |  |
|   | Code postal et ville | 69110 STE FOY LES LYON FRANCE                           |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |   |  |
| 3 Nom   |                      | GUYARD-DANGREMONT                                       |  |
| Prénoms   |                      | Valérie   |  |
| Adresse   | Rue                  | 3 rue de la Charrière                                   |  |
|   | Code postal et ville | 01800 ST MAURICE DE COURDANS FRANCE                     |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |   |  |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. |                      |   |  |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)                                     |                      | Paris, le 13 janvier 2003<br><br>Ph. BLOT<br>n° 98-0404 |  |



reçue le 18/02/03

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 4.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

|   |                      |                             |  |         |  |
|---|----------------------|-----------------------------|--|---------|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif)   |                      | BFF 02/0056                 |  | 0300318 |  |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL  |                      |                             |  |         |  |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  |                      |                             |  |         |  |
| Nouveaux acides carboxyliques et dérivés pour le traitement et la prévention du diabète et des dyslipémies.                             |                      |                             |  |         |  |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :  |                      |                             |  |         |  |
| MERCK SANTE   |                      |                             |  |         |  |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :   |                      |                             |  |         |  |
| 1 Nom   |                      | CONTARD                     |  |         |  |
| Prénoms   |                      | Francis                     |  |         |  |
| Adresse   | Rue                  | 29 rue Roger Bréchan        |  |         |  |
|   | Code postal et ville | 69003 LYON FRANCE           |  |         |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                             |  |         |  |
| 2 Nom   |                      | GUERRIER                    |  |         |  |
| Prénoms   |                      | Daniel                      |  |         |  |
| Adresse   | Rue                  | 35c route de Charly         |  |         |  |
|   | Code postal et ville | 69230 ST GENIS LAVAL FRANCE |  |         |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                             |  |         |  |
| 3 Nom   |                      | FERRAND                     |  |         |  |
| Prénoms   |                      | Gérard                      |  |         |  |
| Adresse   | Rue                  | 62 rue des Acqueducs        |  |         |  |
|   | Code postal et ville | 69005 LYON FRANCE           |  |         |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                             |  |         |  |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. |                      |                             |  |         |  |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)                                     |                      | Paris, le 13 janvier 2003   |  |         |  |
|   |                      | Ph. BLOT<br>n° 98-0404      |  |         |  |
|   |                      |                             |  |         |  |

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 4./4.



(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

|   |                      |                                      |  |
|---|----------------------|--------------------------------------|--|
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>  |                      | BFF 02/0056                          |  |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>   |                      | 03 00 314                            |  |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)   |                      |                                      |  |
| Nouveaux acides carboxyliques et dérivés pour le traitement et la prévention du diabète et des dyslipémies.                             |                      |                                      |  |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>   |                      |                                      |  |
| MERCK SANTE   |                      |                                      |  |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>  |                      |                                      |  |
| <b>1</b> Nom  |                      | BONHOMME                             |  |
| Prénoms   |                      | Yves                                 |  |
| Adresse   | Rue                  | 19 avenue de la Paix, Le Buclay      |  |
|   | Code postal et ville | 69260 CHARBONNIERES LES BAINS FRANCE |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                                      |  |
| <b>2</b> Nom  |                      |                                      |  |
| Prénoms   |                      |                                      |  |
| Adresse   | Rue                  |                                      |  |
|   | Code postal et ville |                                      |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                                      |  |
| <b>3</b> Nom  |                      |                                      |  |
| Prénoms   |                      |                                      |  |
| Adresse   | Rue                  |                                      |  |
|   | Code postal et ville |                                      |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                                      |  |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. |                      |                                      |  |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>   |                      | Paris, le 13 janvier 2003            |  |
| <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  |                      |                                      |  |
| <b>OU DU MANDATAIRE</b>   |                      |                                      |  |
| <b>(Nom et qualité du signataire)</b>   |                      | Ph. BLOT<br>n° 98-0404               |  |

PCT Application  
PCT/EP2003/014296





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**